

PROPRIÉTÉS ABORTIVES
DES
TÉTRACYCLINES
CHEZ LA SOURIS

TRAITEMENTS HORMONAUX

par

Daniel BOUCHER

Laboratoire de Physiologie Animale.

Faculté des Sciences. — 63-Clermond-Ferrand

Directeur : Pr. Delost

1969

Extrait des ARCHIVES DES SCIENCES PHYSIOLOGIQUES
1969, Vol. 23, N° 4

**ÉDITIONS DU CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**
— 15, quai Anatole-France, PARIS-7° —

**ARCHIVES
DES SCIENCES PHYSIOLOGIQUES**

REVUE TRIMESTRIELLE

Présidents du Comité de rédaction :

E.-F. TERROINE, professeur honoraire de l'Université de Strasbourg.

H. HERMANN, professeur honoraire à la Faculté de Médecine de Lyon.

R. JACQUOT, directeur du Centre de Recherches sur la Nutrition (Centre national de la Recherche scientifique).

Rédacteur en chef :

M^{me} A. GAUCHER, C.N.E.R.N.A., 71, boulevard Pereire, Paris (17^e). Tél. : CARnot 66-24 à 28, poste 371.

Les ARCHIVES DES SCIENCES PHYSIOLOGIQUES sont consacrées uniquement à la publication de mémoires originaux, d'une certaine ampleur, apportant les résultats de travaux de recherches. A côté des faits nouveaux qui y sont consignés et de la description des techniques qui en ont permis l'acquisition, les mémoires renferment toujours une assez longue discussion de la signification des résultats acquis par leurs auteurs et du progrès que ces résultats ont permis dans les domaines explorés.

Les mémoires publiés par les ARCHIVES traitent des aspects les plus variés des Sciences Physiologiques. On y trouve côte à côte des études de physiologie fonctionnelle et de physiologie cellulaire (êtres supérieurs et micro-organismes); d'énergétique et de métabolisme matériel; de neuro-physiologie, endocrinologie, vitaminologie, enzymologie, psychophysiologie, pharmacodynamie.

MÉMOIRES PUBLIÉS EN 1968 (Vol. 22)

CLEMENT J. et DI COSTANZO G. — Études des phospholipides dans la stéatose provoquée par le tétrachlorure de carbone.

LORIETTE Cl. — Influence de l'administration des matières grasses élaïdisées sur l'incorporation et la mobilisation des acides gras endogènes. Recherches sur les lipides corporels du porc.

- BONNAFOUS R. et RAYNAUD P. — Mise en évidence d'une activité lysante du colon proximal sur les microorganismes du tube digestif du lapin.
- HITIER Y. — Influence de l'avitaminose C aiguë sur l'activité de la desoxyribonucléase I du cobaye.
- HUBERT M. — Contribution à l'étude de l'excrétion chez les myriapodes (progonéathes et opisthognéathes).
- CHANY E. et AUJARD C. — Protection par l'hydrocortisone de cellules KB soumises à l'action de différents agents d'agression.
- LE MAGNEN J. et TALLON S. — Équivalence des apports caloriques, glucidiques et lipidiques dans la régularisation de la prise alimentaire chez le rat.
- SCHWANDER J. — Étude de quelques aspects du métabolisme du glucose et de l'acide glutamique au niveau des lobes optiques du poulet au cours du développement embryonnaire.
- RAZET P. et DAGOBERTE C. — Recherches des enzymes de la chaîne de l'uricolyse chez les mollusques terrestres et dulcaquicoles.
- PHAN HOANG HUAN et LE VAN HUNG. — Influence de l'acide pantothénique et du coenzyme A dans l'absorption jéjunale du glucose.
- MEYER-SCHWERTZ M. Th., GEBER M. et MARBACH G. — Effets de deux types de bruits sur le rythme cardiaque de l'homme immobile astreint à une attention visuelle soutenue.
- CASTAGNA M. et CHAUVEAU J. — Caractéristiques chimiques et enzymatiques des hépatocytes isolés.
- BARON P., HUOT A. et TREMOLIÈRES J. — Un nouvel appareil de mesure des échanges respiratoires du rat blanc en circuit ouvert.
- COMBESCOT Ch., DEMARET J., REYNOUARD F. et LEMONNIER D. — Rôle de la vitamine A et du taux lipidique dans la kératinisation de l'épithélium vaginal du rat sous l'influence des œstrogènes.
- CORRIOL J. et ROHNER J.-J. — Rôle de la température de l'eau dans la bradycardie d'immersion de la face.
- BUCHÉL L. et LEVY J. — Examen critique d'un test pharmacologique en fonction de données biochimiques : sommeil de rappel provoqué par des substances psychotropes chez le rat.
- HITIER Y. — Activité de la desoxyribonucléase acide durant l'évolution de la carence en acide ascorbique chez le cobaye.
- BOUCROT P. et CLÉMENT J. — Étude des triglycérides des chylomicrons lymphatiques séparés par chromatographie sur gel de silice imprégné de nitrate d'argent : mise en évidence de triglycérides d'origine endogène.
- POTIER DE COURCY G. et TERROINE Th. — Conséquences chez le rat de la carence en riboflavine sur la composition globale de certains tissus maternels et fœtaux.
- ASCHKENASY A. — Données nouvelles sur le mécanisme de l'inhibition de l'érythropoïèse au début de l'inanition azotée. Probabilité d'une réduction rénale, splénique et hépatique de l'érythropoïétine chez des rats carencés en protéines.
- PHAN HOANG HUAN et LE VAN HUNG. — Effets du coenzyme A et de l'acide pantothéniques sur la glycogène-synthétase du foie de rat.
- VELLAS F. — Le rôle de la glutamine dans l'uréogénèse de la carpe (*Cyprinus Carpio* L.).
- GONTZEA L., BISTRICEANU E., DRAGHICESCO M. et MANEA M. — Le rôle des protéines dans l'intoxication chronique au toluène.
- TERROINE Th., BUISSON F., BERTEAUX O. et HITIER Y. — Activité desoxyribonucléasique et dégénérescence testiculaire dans diverses avitaminoses.
- AUJARD C. et CHANY E. — Influence de la quantité de cellules ensemencées sur la fixation au verre de cellules KB. Rôle du sérum dans cette fixation.
- PERETIANU J. — Teneur en corticostérone du sang et des surrénales chez le rat nourri avec un régime contenant un excès en méthionine.
- PEQUIN L. et SERFATY F. — La régulation hépatique et intestinale de l'ammoniémie chez la carpe.



- BANGE C., BANGE-BARNOUD R., RASHIDI R., DION M. et PERES G. — Étude critique des effets de l'hypercapnie sur le taux et la répartition de l'azote α -aminé du sang chez le rat.
- ARDISSON J.-L. et CATIER J. — Rôle du jéjunum dans l'osmorégulation des solutés à pression osmotique variable.
- HITIER Y. et TERROINE Th. — Déséquilibre tissulaire en fer et activité de la désoxyribonucléase II.
- SPACH C. — Teneurs en eau, en sodium et en potassium du cœur de rat perfusé à 37 °C. Étude de leur évolution au cours de la perfusion.
- GAUDIN-HARDING F., BOIS-JOYEUX B. et PINTA M. — Carence protéique expérimentale et éléments minéraux.
- SNEER A., PALADE M., HERSCOVICI B., PAPP E. et CONSTANTIN E. — Étude de l'élimination urinaire de l'acide ascorbique et des corticoïdes surréniaux sous l'influence de l'administration de la vitamine C chez le rat.

Les ARCHIVES DES SCIENCES PHYSIOLOGIQUES publient 4 fascicules par an d'environ 125 pages chacun.

Le montant de l'abonnement annuel est de 100 F.

BULLETIN D'ABONNEMENT

à faire parvenir aux

ÉDITIONS DU CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

15, quai Anatole-France, PARIS-7^e

Nom :

Adresse :

Désire souscrire abonnement(s) aux

ARCHIVES DES SCIENCES PHYSIOLOGIQUES, pour l'année
au prix de 100 F l'abonnement ⁽¹⁾.

Date :

Signature :

(1) Le règlement peut être effectué par chèque postal (C.C.P. PARIS 9061-11) émis au nom des Éditions du C.N.R.S. ou chèque bancaire ou bons UNESCO délivrés.

L'abonnement part du 1^{er} janvier de chaque année.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROPRIÉTÉS ABORTIVES DES TETRACYCLINES

CHEZ LA SOURIS

TRAITEMENTS HORMONAUX

par

Daniel BOUCHER

Laboratoire de Physiologie Animale

Faculté des Sciences. — 63-Clermont-Ferrand

Directeur : Pr. Delost

(Reçu le 19 mai 1969)

I. INTRODUCTION

En 1957, FILIPPI et MELA (12), signalent des malformations chez les descendants de rattes traitées par la *tétracycline* pendant la gestation. A partir de cette date, de nombreux auteurs ont cherché à savoir si les tétracyclines avaient des propriétés abortives ou tératogènes.

Chez l'homme, WILSON (29) décrit le cas d'une patiente qui reçoit 12 fois 250 mg de *tétracycline* à partir du 33^e jour de la gestation; elle accouche d'un enfant qui présente certaines malformations : déformation bilatérale des mains, palmure de l'index et du majeur, absence d'annulaire et d'auriculaire. Plus récemment, WHALLEY, ADAMS et COMBES (28) rapportent le cas de 5 femmes gestantes traitées par la *tétracycline* associée à la *streptomycine* ou au *chloramphénicol*. Ces auteurs n'observent pas de malformations fœtales, mais signalent une atteinte hépatique constante de la mère et le poids particulièrement faible de deux nouveau-nés (750 g). COHLAN, BEVELANDER et TIAMSIC (9) ont pu étudier un prématuré de 900 g. issu d'une mère de 24 ans qui avait reçu 1 g de *tétracycline* par jour pendant 3 semaines avant la délivrance : l'examen des os et des dents révèle une fluorescence jaune d'or en lumière ultra-violet due au dépôt de l'antibiotique; aucune malformation ne fut reconnue. A notre connaissance, il n'existe pas de travaux faisant état de propriétés abortives des tétracyclines chez la femme.

Sur le plan expérimental, les résultats sont contradictoires. FILIPPI (11), dans une synthèse des travaux antérieurs, rapporte certains cas d'avortements chez la ratte ainsi que des malformations des membres après administration de *tétracycline* par voie orale à partir du 5^e jour de la gestation. HURLEY et TUCHMANN-DUPLESSIS (15) ne confirment pas ces résultats en traitant des rattes pendant toute la gestation avec des doses 80 à 100 fois supérieures à celles utilisées en thérapeutique humaine. De même JACOB (16) traite des rattes pendant toute la gestation avec 5 à 25 mg de *chlortétracycline*; ce traitement n'a pas d'influence sur le pourcentage de résorptions totales et n'est pas suivi de malformations fœtales. STEINER, BADFORD et GRAIG (26) administrent 85 mg/kg/jour de *tétracycline*, en injection intrapéritonéale à partir du 14^e jour de la gestation, à des rattes. Ces auteurs n'observent pas de malformations fœtales, mais signalent un pourcentage d'avortements important. En 1968, SAVINI, MOULIN et HERROU (24) étudient l'action tératogène de l'*oxytétracycline* chez la ratte, la lapine et la chienne: chez la ratte, l'antibiotique ne modifie pas le pourcentage de résorption; chez la lapine 41,5 mg/kg du 10^e au 28^e jour doublent le pourcentage de résorptions par rapport aux témoins; chez la chienne 20,75 mg/kg du 18^e au 48^e jour, font apparaître des malformations et environ 50 p. 100 de résorptions. Ces résultats sont en accord avec ceux que nous avons obtenus chez la souris (BOUCHER, 4, 5, 6). Il existe trop peu de bonnes observations pour conclure sur l'action abortive des *tétracyclines* et les possibilités tératogènes signalées par quelques auteurs sont très contestées. Ceci nous a amenés à entreprendre l'étude systématique de l'action abortive des *tétracyclines* chez la souris.

II. MATÉRIEL ET TECHNIQUES

Fécondation des animaux. — Ces expériences ont été réalisées sur des souris de souche SWISS, âgées de 10 à 16 semaines, élevées à la température de $21^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$, nourries d'aliment complet et d'eau donnés *ad libitum*. Les souris femelles sont mises en présence de mâles de même souche le soir à 19 heures et retirées le lendemain matin à 9 heures; le bouchon vaginal indique que le coït a eu lieu, mais il n'est pas un critère absolu de fécondation; nous avons en effet rencontré une fréquence d'exception de l'ordre de 30 p. 100. Les souris qui présentent un bouchon vaginal sont isolées.

Injectons d'antibiotiques et d'hormones. — Les antibiotiques sont injectés en solution aqueuse par voie sous-cutanée dans la région postérieure et dorsale de l'animal. La progestérone et le dipropionate d'œstradiol (Laboratoires Roussel) sont dissouts dans de l'huile d'olive neutre sans chauffage; la prolactine (Laboratoires Sigma) est dissoute dans du sérum physiologique; les hormones gonadotropes hypophysaires (gonadormone des Laboratoires Byla) sont injectées après dissolution dans un soluté isotonique de chlorure de sodium, cette préparation renferme F.S.H. et L.H. Toutes les solutions hormonales sont injectées par la voie sous-cutanée.



Contrôle de l'évolution de la gestation. — La présence d'un bouchon vaginal ne garantit pas la réalité de la fécondation. On risque donc de compter un certain nombre de saillies blanches comme résorptions embryonnaires. Nous avons utilisé trois méthodes pour contrôler la réalité de la fécondation.

a. La pesée journalière des animaux; les variations de poids significatives n'apparaissent qu'après le 10^e jour; une brusque chute de poids fait penser à un avortement et entraîne le sacrifice de l'animal.

b. Les frottis vaginaux des femelles supposées fécondées sont étudiés chaque matin; la rupture du cycle œstral signe la gestation; cette méthode ne permet pas de mettre en évidence une interruption de la gestation intervenant avant le 6^e ou 7^e jour.

c. La laparotomie exploratrice entre le 6^e et le 9^e jour, des souris présumées gestantes, permet l'observation directe des implantations.

Ces trois méthodes ne suffisent pas toujours pour révéler les résorptions embryonnaires, seule l'étude histologique systématique permet de préciser l'interruption des gestations.

Sacrifice et techniques histologiques. — A l'autopsie, l'appareil génital est fixé au liquide de Bouin-acide acétique; après inclusions à la paraffine, les cornes utérines et les ovaires sont coupés en série à 8 μ , puis colorés à l'hémalum-éosine.

III. RÉSULTATS

PREMIÈRE PARTIE. — INTERRUPTION DE LA GESTATION PAR LES TÉTRACYCLINES

A. Étude des gestations à terme après injection d'auréomycine et de tétracycline

1^o TÉMOINS.

L'injection sous-cutanée journalière de 0,5 cm³ d'eau distillée du 1^{er} au 7^e jour de la gestation ne modifie pas son déroulement. Sur 18 souris avec bouchon vaginal, 13 ont une gestation normale (70 p. 100). Des groupes successifs de témoins, obtenus au cours des différentes séries, nous ont permis d'isoler 62 souris présentant un bouchon vaginal; 48 ont une gestation normale (77 p. 100) et donnent naissance à 402 nouveau-nés, soit une moyenne de 8,4 par portée.

2^o INJECTIONS D'AURÉOMYCINE (125 mg/kg/jour).

417 souris qui présentent un bouchon vaginal, sont réparties en 7 groupes traités par des injections sous-cutanées d'auréomycine à la dose de 125 mg/kg/jour. Le traitement commence le 1^{er}, 2^e, 3^e, 4^e, 5^e, 7^e ou 10^e jour de la gestation. L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau I.

TABLEAU I

*Pourcentage de gestations à terme
après des injections sous-cutanées d'auréomycine (125 mg/kg/jour)*

Durée du traitement	Nombre de souris avec bouchon vaginal	Nombre total de souris avec bouchon vaginal	Nombre de gestations	Pourcentage de gestations
TÉMOINS	62	62	48	77
1 ^{er} au 2 ^e jour	17	163	9	53
1 ^{er} au 3 ^e jour	27		5	22
1 ^{er} au 4 ^e jour	48		0	0
1 ^{er} au 5 ^e jour	20		0	0
1 ^{er} au 6 ^e jour	51		0	0
2 ^e au 3 ^e jour	12	81	5	41
2 ^e au 4 ^e jour	24		5	21
2 ^e au 5 ^e jour	22		1	5
2 ^e au 6 ^e jour	12		0	0
2 ^e au 7 ^e jour	11		0	0
3 ^e au 4 ^e jour	16	58	6	37
3 ^e au 5 ^e jour	10		1	10
3 ^e au 6 ^e jour	22		0	0
3 ^e au 7 ^e jour	10		0	0
4 ^e au 7 ^e jour	12	12	2	17
5 ^e au 8 ^e jour	19	19	4	21
7 ^e au 13 ^e jour	20	38	4	20
7 ^e au 15 ^e jour	18		4	22
10 ^e au 18 ^e jour	46	46	28	60

a. Injections à partir du 1^{er} jour de la gestation.

Des injections effectuées chaque jour, à partir du 1^{er} jour de la gestation, ont une action qui varie avec la durée du traitement.

Après 2 jours de traitement, 9 souris sur 17 (53 p. 100) ont une gestation normale et donnent naissance à 59 nouveau-nés, soit une moyenne de 6,5 par portée; le nombre moyen des descendants est relativement faible (6,5 contre 8,4); l'autopsie des mères, le lendemain de la mise bas, ne décèle aucun nodule de résorption.

Après 3 jours d'injections, sur 27 souris traitées, 5 ont une gestation normale (22 p. 100); ce chiffre particulièrement faible signe l'interruption de la gestation dans un certain nombre de cas. Les 5 souris gestantes donnent naissance à 54 nouveau-nés, soit une moyenne de 10,9 par portée.

A partir de 4 jours d'injections et malgré le grand nombre d'animaux traités (119), aucune gestation à terme n'est constatée. Toutes les souris sont autopsiées le 21^e jour; il n'existe aucune trace de gestation. Il semble donc qu'un minimum de 4 injections, à partir du jour de la fécondation, soit nécessaire et suffisant pour interrompre la gestation.

b. Injections à partir du 2^e jour de la gestation.

Des injections journalières, à partir du 2^e jour de la gestation, entraînent un certain pourcentage d'interruption de la gestation. Lorsque la durée du traitement augmente, le pourcentage de gestations à terme diminue progressivement pour devenir nul à partir de 5 injections effectuées entre le 2^e et le 6^e jour (2^e au 3^e jour, 41 p. 100; 2^e au 4^e jour, 21 p. 100; 2^e au 5^e jour, 5 p. 100; 2^e au 6^e jour, 0; 2^e au 7^e jour, 0).

Ces résultats montrent que le traitement ne doit pas obligatoirement débiter le 1^{er} jour de la gestation pour l'interrompre; il suffit qu'il soit poursuivi assez longtemps (5 jours dans le cas présent).

c. Injections à partir du 3^e, 4^e, ou 5^e jour de la gestation.

Les résultats sont comparables, lorsque le traitement débute le 3^e jour de la gestation. Après 2 jours de traitement, les 3^e et 4^e jours, 37 p. 100 de gestations arrivent à terme; ce pourcentage est très proche de celui observé après des injections les 2^e et 3^e jours (41 p. 100). Quand le traitement dure du 3^e au 5^e jour, une souris sur 10 a une gestation à terme (10 p. 100). A partir de 4 jours consécutifs d'injections, du 3^e au 6^e jour ou du 3^e au 7^e jour, il n'y a pas de gestations à terme sur les 32 souris traitées; l'autopsie au 21^e jour ne décèle pas de nodules de résorption.

Sur les 31 souris traitées du 4^e au 7^e jour ou du 5^e au 8^e jour de la gestation (pendant 4 jours consécutifs), 6 gestations arrivent à terme (19 p. 100). Ces résultats confirment qu'un traitement d'une durée de 4 jours n'est pas suffisant pour interrompre systématiquement la gestation; il est indispensable qu'il soit instauré suffisamment tôt.

d. Injections après le 6^e jour de la gestation.

La nidation débute au cours du 5^e jour et se termine le 6^e jour. Nous avons commencé le traitement le 7^e jour, c'est-à-dire après nidation complète.

Sur 38 animaux traités du 7^e au 13^e jour (7 jours) ou du 7^e au 15^e jour (9 jours), 8 ont une gestation à terme (21 p. 100). Ces résultats confirment l'expérience précédente : pour qu'il y ait interruption systématique de la gestation, le traitement doit être commencé suffisamment tôt. L'autopsie pratiquée au 21^e jour trouve des nodules de résorption dans 4 cas sur 38 (10 p. 100).

Sur 48 souris traitées du 10^e au 18^e jour de la gestation (9 jours), 28 ont une gestation à terme (60 p. 100), mais les descendants présentent des anomalies de croissance que nous avons étudiées ailleurs [BOUCHER (4)].

L'autopsie au 21^e jour, révèle la présence de nodules de résorption dans 3 cas (7 p. 100); les mères ont un foie blanc jaunâtre qui suggère une surcharge ou une dégénérescence graisseuse. Un traitement tardif semble donc avoir un retentissement assez faible sur le déroulement de la gestation.

3^o AUTRES DOSES D'AURÉOMYCINE.

101 souris, avec bouchon vaginal, reçoivent des injections d'*auréomycine* à des doses plus faibles ou plus fortes. Les résultats sont résumés dans le tableau II.

TABEAU II

*Pourcentage de gestations à terme
après injection d'auréomycine ou de tétracycline à différents stades de la gestation*

Traitement		Nombre de souris avec bouchon vaginal		Nombre de gestations	Pourcentage de gestations
		Par lot	Total		
Eau distillée	1 ^{er} au 7 ^e jour	18	18	13	70
Auréo- mycine	62 mg/kg/j.				
	1 ^{er} au 6 ^e jour	18	38	4	22
	1 ^{er} au 7 ^e jour	20		2	10
	250 mg/kg/j.				
	1 ^{er} au 3 ^e jour	14	63	2	14
	1 ^{er} au 4 ^e jour	10		0	0
	1 ^{er} au 5 ^e jour	18		0	0
	1 ^{er} au 6 ^e jour	10		0	0
	1 ^{er} au 7 ^e jour	11		0	0
Tétra- cycline	125 mg/kg/j.				
	1 ^{er} au 6 ^e jour	17	76	5	29
	1 ^{er} au 7 ^e jour	18		5	28
	2 ^e au 7 ^e jour	14		5	35
	3 ^e au 7 ^e jour	15		7	47
	4 ^e au 7 ^e jour	12		8	66
	250 mg/kg/j.				
	1 ^{er} au 3 ^e jour	16	36	8	50
	1 ^{er} au 6 ^e jour	10		0	0
	1 ^{er} au 7 ^e jour	10		0	0

62 mg/kg/jour. Dans le but de déterminer la dose la plus faible pouvant entraîner une interruption de la gestation, 38 souris reçoivent 62 mg/kg/jour

d'auréomycine du 1^{er} au 6^e jour de la gestation. Nous observons 20 p. 100 de gestations à terme après 6 jours de traitement et 10 p. 100 après 7 jours.

250 mg/kg/jour. 63 souris, avec bouchon vaginal, reçoivent des injections de 250 mg/kg/jour d'auréomycine; le traitement commencé le 1^{er} jour de la gestation est poursuivi pendant 3, 4, 5, 6 ou 7 jours.

Sur 14 animaux traités pendant les trois premiers jours, 2 (14 p. 100) ont une gestation normale et mettent bas entre le 19^e et le 20^e jour; le nombre des nouveau-nés est relativement faible (3 et 2); aucun nodule de résorption n'est retrouvé dans les cornes utérines des mères sacrifiées le 21^e jour. 49 souris sont traitées pendant les 4, 5, 6 et 7 premiers jours; aucune mise bas n'est observée au 20^e jour; l'autopsie pratiquée le 21^e jour ne décèle pas de trace de gestation. L'augmentation de la dose journalière ne semble donc pas avoir une grande influence, en particulier 4 injections successives restent nécessaires pour une interruption systématique de la gestation.

4^o INJECTIONS DE TÉTRACYCLINE.

112 souris avec bouchon vaginal sont traitées par des injections de chlorhydrate de tétracycline en solution dans de l'eau distillée. Les résultats sont résumés dans le tableau II.

125 mg/kg/jour. 35 souris sont traitées dès le premier jour de la gestation par des injections de 125 mg/kg/jour de *tétracycline*; 10 animaux (30 p. 100) ont une gestation normale. 41 souris sont traitées à partir du 2^e, 3^e ou 4^e jour jusqu'au 7^e jour de la gestation; le pourcentage de gestations à terme augmente progressivement pour devenir normal lorsque le traitement commence le 4^e jour (2^e au 7^e jour, 35 p. 100; 3^e au 7^e jour, 47 p. 100; 4^e au 7^e jour, 66 p. 100).

250 mg/kg/jour. 36 souris reçoivent 250 mg/kg/jour de *tétracycline*. Le traitement, commencé le premier jour de la gestation, est maintenu pendant 3, 6 ou 7 jours. Dans le cas d'injections pendant les 3 premiers jours, 8 souris sur 16 (50 p. 100), ont une gestation normale sans modification de la date de la mise bas; les nouveau-nés ne présentent aucune malformation macroscopique, leur nombre moyen par portée est normal (7,5). Sur 20 souris traitées pendant les 6 ou 7 premiers jours, nous n'observons aucune gestation à terme; l'autopsie pratiquée le 21^e jour ne révèle aucune trace de gestation.

5^o CONCLUSIONS.

L'auréomycine, à la dose de 125 mg/kg/jour, a une action nocive sur la gestation. Lorsque les injections sont effectuées avant le 6^e jour, date de la nidation, 2 ou 3 jours de traitement diminuent le pourcentage de gestations à terme; 4 ou 5 jours de traitement sont suffisants pour interrompre totalement la gestation. Lorsque les injections sont effectuées après la nidation, 7 à 9 jours de traitement produisent des avortements, mais toutes les gestations ne sont pas interrompues. Avec des doses plus faibles (62 mg/kg/jour), pendant les 6 ou 7 premiers jours, 10 à 20 p. 100 des gestations arrivent à terme. Des doses plus fortes (250 mg/kg/jour) confirment les résultats précédents : 4 jours de traitement avant la nidation, s'opposent totalement à la gestation.

La *tétracycline*, à la dose de 125 mg/kg/jour, n'empêche pas un certain pourcentage de gestations, malgré un traitement pendant les 7 premiers jours; une étude faite après un traitement institué à partir du 2^e, 3^e ou 4^e jour, montre que la toxicité est d'autant plus faible que le traitement débute plus tard. Des doses de 250 mg/kg/jour pendant les 6 ou 7 premiers jours, s'opposent à toute gestation.

Il semble donc que l'*auréomycine* et la *tétracycline* interrompent la gestation lorsqu'elles sont injectées avant la nidation. La fréquence des interruptions est fonction de la dose et de la durée du traitement. L'*auréomycine* est plus toxique que la *tétracycline*. Le fait qu'il ne subsiste aucune trace de gestation au 21^e jour est en faveur d'une interruption relativement précoce. Nous nous limitons à l'*auréomycine* pour l'étude des modes d'interruption de la gestation et de leurs mécanismes.

B. Modes d'interruption de la gestation après injection d'*auréomycine*

La complexité des phénomènes à étudier nous a amenés à explorer les réactions des blastocystes, de l'endomètre et des ovaires, à partir du 5^e jour de la gestation (avant la nidation) jusqu'au moment où disparaît toute trace de gestation (entre le 8^e et le 20^e jour selon les cas). L'appareil génital de 352 souris a été examiné.

1^o ÉTUDE DES BLASTOCYSTES ET DES EMBRYONS.

L'observation des blastocystes et des embryons est effectuée entre le 5^e et le 10^e jour, après des durées de traitement variables. Les blastocystes sont recherchés systématiquement, sur des coupes sériées, au niveau de la trompe et des cornes utérines. La gestation est considérée comme normale lorsque le blastocyste est implanté ou nidé et ne présente pas de signes de dégénérescence.

a. *Témoins.*

L'étude histologique de l'appareil génital d'animaux témoins a permis de fixer le moment précis de l'implantation et de la nidation chez la souris de souche SWISS. Des exemples en sont donnés dans la figure I. Rappelons que le jour d'observation du bouchon vaginal est considéré comme le premier jour de la gestation.

Au 5^e jour de la gestation, les blastocystes s'implantent, la lumière utérine est réduite, le trophoblaste vient au contact de l'épithélium utérin au pôle antimésométrial de la lumière; l'épithélium utérin subit des modifications, essentiellement une dégénérescence nucléaire au contact du blastocyste qui n'a pas encore commencé sa différenciation.

Au 6^e jour de la gestation, la nidation est effectuée; la crypte utérine dans laquelle se trouvait le blastocyste s'est refermée; le blastocyste commence sa croissance et sa différenciation : on distingue le cône ectoplacentaire, ébauche du futur placenta; la lumière utérine est très réduite.

Au 7^e et 8^e jour de la gestation, le cône ectoplacentaire est envahi par les vaisseaux maternels, la différenciation se poursuit avec une vitesse de croissance très importante.

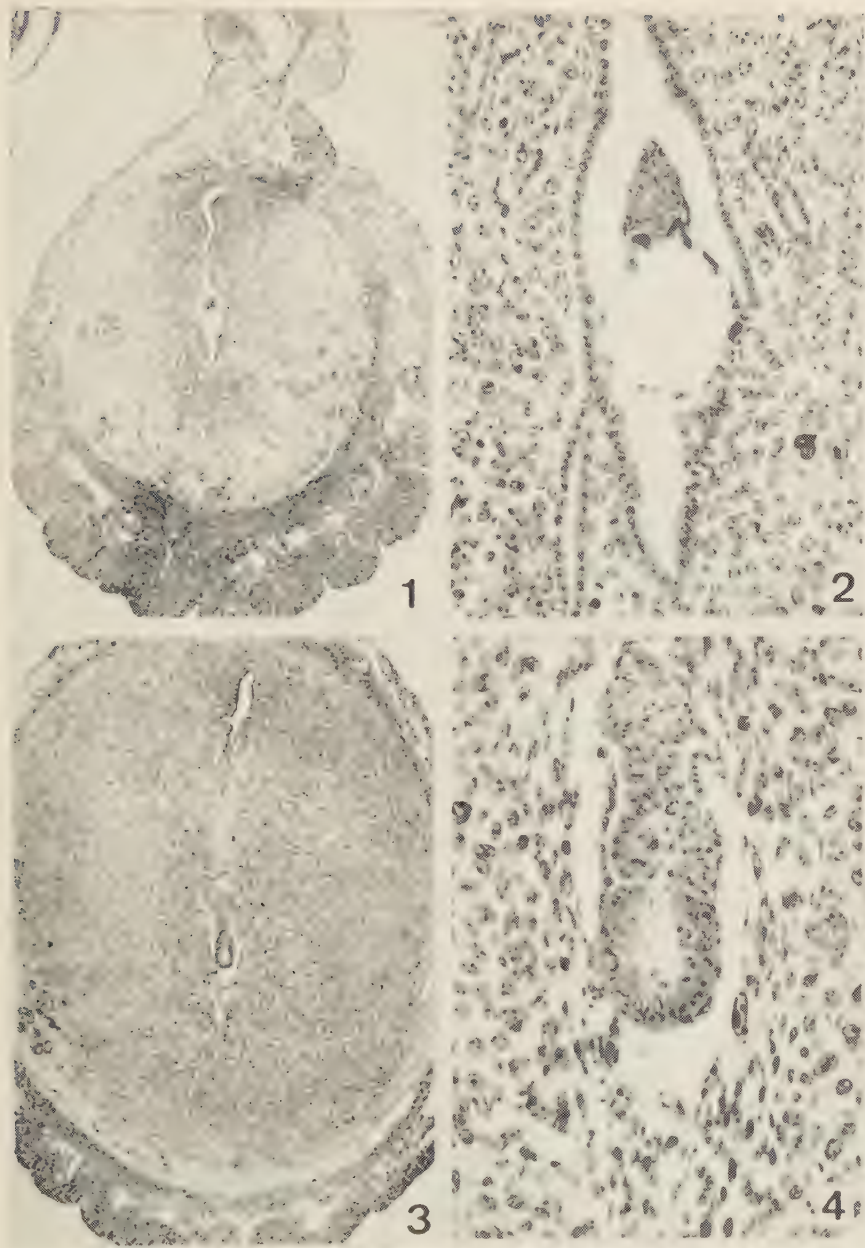


FIGURE 1

*Implantation et nidation du blastocyste
au 5^e ou au 6^e jour de la gestation chez la souris normale de souche SWISS*

1. 5^e jour de la gestation, implantation du blastocyste ($\times 50$).
2. La même à un plus fort grossissement pour montrer le rapport du trophoblaste et de l'épithélium utérin ($\times 320$).
3. 6^e jour de la gestation, nidation du blastocyste ($\times 50$).
4. La même à un plus fort grossissement pour montrer la différenciation du blastocyste et les cellules déciduales ($\times 320$).

b. *Traitement à partir du 1^{er} jour de la gestation (tableau III).*

Lorsque le traitement est maintenu pendant les trois premiers jours, le pourcentage de gestations normales est relativement constant quel que soit le stade de la gestation où est effectué le sacrifice (de 21 à 26 p. 100); ce pourcentage correspond sensiblement au nombre de gestations à terme (18 p. 100). A côté de ces nidations normales, nous avons retrouvé des blastocystes libres dans de nombreux cas au niveau de l'oviducte : 44 p. 100 au 5^e jour, 7 p. 100 au 6^e jour, 4 p. 100 au 7^e jour; le nombre de mères avec blastocystes libres au niveau de l'utérus diminue progressivement du 5^e au 8^e jour (55 p. 100 au 5^e jour, 5 p. 100 au 8^e jour).

TABLEAU III

*Nombre de mères avec des nidations normales
ou des blastocystes libres après injection d'auroéomycine (125 mg/kg/jour)
à partir du 1^{er} jour de la gestation*

Durée du traitement	Date de l'étude	Souris avec bouchon vaginal	Mères avec nidation		Nombre de mères avec blastocystes libres			
					Dans l'oviducte		Dans l'utérus	
				p. cent		p. cent		p. cent
1 ^{er} et 2 ^e jour	10 ^e jour	10	5	50	0	0	0	0
1 ^{er} au 3 ^e jour	5 ^e jour	9	2	22	4	44	5	55
	6 ^e jour	14	3	21	1	7	2	14
	7 ^e jour	23	6	26	1	4	2	9
	8 ^e jour	21	5	24	0	0	1	5
1 ^{er} au 4 ^e jour	5 ^e jour	20	4	20	6	30	9	50
	6 ^e jour	12	1	8	1	8	4	33
	7 ^e jour	26	1	4	0	0	2	8
	8 ^e jour	12	0	0	0	0	2	16
1 ^{er} au 5 ^e jour	6 ^e jour	21	1	5	0	0	7	33
	7 ^e jour	12	0	0	0	0	2	16
	8 ^e jour	10	0	0	0	0	1	10
1 ^{er} au 6 ^e jour	7 ^e jour	13	1	8	0	0	2	15
	8 ^e jour	9	0	0	0	0	2	22
1 ^{er} au 7 ^e jour	8 ^e jour	10	0	0	0	0	0	0

Un traitement maintenu pendant les 4 premiers jours modifie le pourcentage de gestations apparemment normales : s'il en existe encore 20 p. 100 au 5^e jour, elles sont exceptionnelles à partir du 6^e jour (2 sur 50 animaux entre le 6^e et le 8^e jour); ces résultats sont en accord avec le fait qu'après un tel traitement, nous n'avons jamais pu obtenir de gestation à terme malgré une étude portant sur 48 animaux. Le nombre total des blastocystes libres retrouvés dans l'utérus suit une évolution comparable à celle observée après trois jours de traitement; les blastocystes disparaissent progressivement de l'utérus entre le 5^e et le 8^e jour (50 p. 100 au 5^e jour, 33 p. 100 au 6^e jour, 8 p. 100 au 7^e jour, 16 p. 100 au 8^e jour). Un certain nombre de mères ont des blastocystes au niveau tubaire; ces blastocystes sont soit isolés, soit en groupes de 2 à 5; ils disparaissent assez rapidement de l'oviducte puisque nous n'en avons pas retrouvé après le 6^e jour (30 p. 100 au 5^e jour, 8 p. 100 au 6^e jour). Des exemples de blastocystes libres sont donnés dans la planche 2.

Un traitement institué pendant les 5, 6 ou 7 premiers jours confirme ces résultats. Le nombre de gestations apparemment normales, est très réduit (tableau III) [5 p. 100 au 6^e jour, 8 p. 100 au 7^e jour, 0 au 8^e jour]. Le nombre de mères avec blastocystes libres dans l'utérus diminue progressivement entre le 6^e et le 8^e jour. Nous n'avons pas retrouvé de blastocystes dans les oviductes.

Conclusions. L'injection d'auréomycine pendant les 4 premiers jours de la gestation (125 mg/kg/jour) s'oppose à son déroulement normal; l'interruption de la gestation intervient *avant la nidation* dans la très grande majorité des cas; au 8^e jour, il n'existe plus de gestations normales. L'auréomycine ne semble pas agir directement sur les *blastocystes*, que nous retrouvons dans une proportion importante au 5^e jour; la durée du traitement n'influence pas d'une manière nette la survie des blastocystes dont un pourcentage à peu près comparable est retrouvé quelle que soit la durée du traitement. Il est peu probable que l'interruption de la gestation soit due à une action nocive directe sur l'œuf ou sur le blastocyste. Cependant, la présence de blastocystes au niveau des *trompes* est fréquente au 5^e jour alors que chez la souris normale tous les blastocystes sont dans l'utérus à la fin du 2^e jour; l'auréomycine a donc agi, d'une manière directe ou indirecte, au niveau tubaire, en provoquant un *retard dans le transfert des blastocystes*; ce trouble pourrait expliquer l'interruption d'un certain nombre de gestations. Des gestations apparemment normales sont observées jusqu'au 7^e jour; ce fait sous-entend une interruption postérieure à la nidation, puisque nous n'en retrouvons plus après le 8^e jour. Un déséquilibre hormonal ou une nidation anormale pourraient expliquer ce type d'interruption.

c. Traitement à partir du 2^e ou du 3^e jour de la gestation (tableau IV).

Dans le but de savoir dans quelle mesure l'atteinte de l'œuf, pendant son transfert tubaire, intervient dans l'interruption de la gestation, nous avons effectué une étude comparable en commençant le traitement le 2^e jour (au moment du passage de l'œuf dans l'utérus) ou le 3^e jour (après le passage de l'œuf dans l'utérus). Les résultats sont résumés dans le tableau IV.

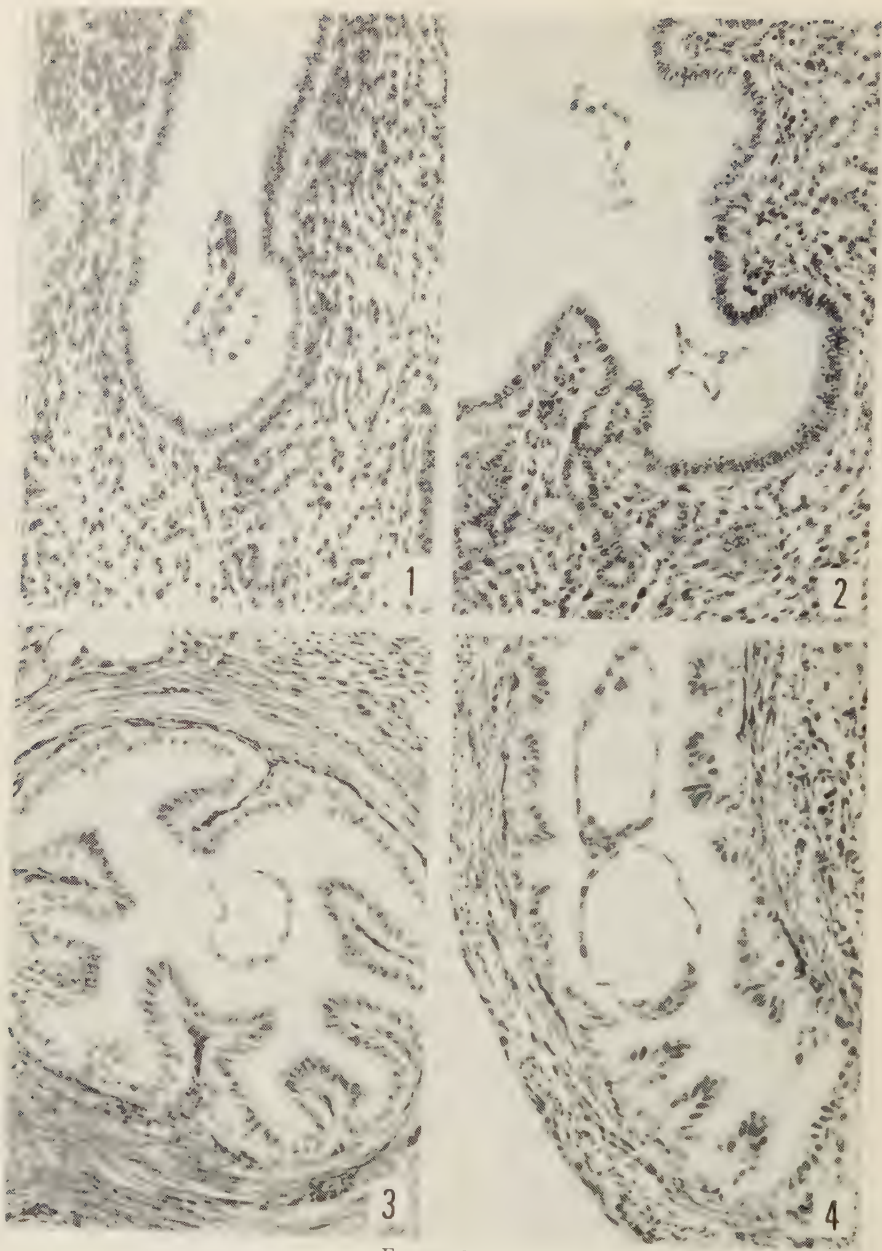


FIGURE 2

Blastocystes non implantés, dans l'utérus et dans la trompe, après traitement par l'aureomycine (125 mg/kg/jour) du 1^{er} au 4^e jour de la gestation

1. Blastocystes libres dans la corne utérine au 6^e jour de la gestation ($\times 320$).
2. Blastocystes libres dans la corne utérine au 7^e jour de la gestation. L'endomètre est peu hypertrophié et l'épithélium n'est pas modifié ($\times 320$).
3. Blastocyste dans la trompe au 5^e jour de la gestation ($\times 320$).
4. Blastocyste dans la trompe au 6^e jour de la gestation ($\times 320$).

TABLEAU IV

Nombre de mères avec nidations normales ou blastocystes libres après injection d'auréomycine (125 mg/kg/jour) à partir du 2^e ou 3^e jour de la gestation

Durée du traitement	Date de l'étude	Souris avec bouchon vaginal	Mères avec nidation		Mères avec blastocystes libres dans l'utérus		Total	
				p. cent		p. cent		p. cent
2 ^e au 4 ^e jour ..	7 ^e jour	13	2	16	1	8	3	23
	8 ^e jour	11	2	18	0	0	2	18
	9 ^e jour	15	3	20	1	6	4	26
2 ^e au 5 ^e jour ..	6 ^e jour	22	3	13	7	31	10	40
	7 ^e jour	12	1	8	3	25	4	33
2 ^e au 6 ^e jour ..	7 ^e jour	10	0	0	3	30	3	30
2 ^e au 7 ^e jour ..	8 ^e jour	10	0	0	0	0	0	0
3 ^e au 4 ^e jour ..	9 ^e jour	8	2	25	0	0	2	25
3 ^e au 5 ^e jour ..	9 ^e jour	10	1	10	0	0	1	10
3 ^e au 6 ^e jour ..	9 ^e jour	10	0	0	2	20	2	20
3 ^e au 7 ^e jour ..	9 ^e jour	9	0	0	2	22	2	22

39 souris sont traitées pendant trois jours du 2^e au 4^e jour de la gestation; l'étude histologique est effectuée les 7^e, 8^e et 9^e jour. Le nombre de nidations normales est faible et relativement constant (16 à 20 p. 100); ce pourcentage correspond en fait au nombre de gestations observées à terme (21 p. 100). Les blastocystes libres sont peu nombreux (6 à 8 p. 100) et nous n'en avons pas retrouvé au niveau des oviductes.

34 souris, traitées pendant 4 jours du 2^e au 5^e jour, sont étudiées les 6^e et 7^e jour. Le pourcentage de mères avec blastocystes est important au 6^e jour (40 p. 100); la plupart de ces blastocystes sont libres (31 p. 100); les gestations apparemment normales sont peu nombreuses (13 p. 100). L'étude au 7^e jour confirme ces résultats en ce sens que, s'il existe encore 25 p. 100 de blastocystes libres, le nombre de gestations apparemment normales n'est que de 8 p. 100. Ces chiffres sont en accord avec le faible nombre de gestations à terme après un tel traitement (5 p. 100). Il n'y a pas de blastocystes au niveau des oviductes. Un traitement maintenu pendant 5 ou 6 jours, du 2^e au 6^e ou du 2^e au 7^e jour, s'oppose à toute gestation à terme. L'étude histologique effec-

tuée au 7^e ou 8^e jour confirme ces résultats : il est impossible de déceler des gestations normales; par contre, au 7^e jour, il existe encore 30 p. 100 des mères avec des blastocystes libres dans les cornes utérines.

Sur 18 souris traitées pendant 2 ou 3 jours entre le 3^e et le 4^e ou le 3^e et le 5^e jour, 3 gestations sont apparemment normales au 9^e jour (10 et 25 p. 100); ceci correspond aux pourcentages de gestations à terme (10 à 37 p. 100). Sur 19 souris traitées pendant 4 ou 5 jours à partir du 3^e jour, nous n'observons aucune gestation normale au 9^e jour, ce qui confirme le fait que dans les mêmes conditions nous n'ayons pas obtenu de gestations à terme sur 32 souris traitées. Nous avons retrouvé des blastocystes libres dans l'utérus dans environ 20 p. 100 des cas.

Conclusions. Un traitement instauré à partir du 2^e jour et maintenu pendant 3 ou 4 jours, ne s'oppose pas à un certain pourcentage de gestations normales; si le traitement dure 5 ou 6 jours, il n'y a plus de gestations au 7^e ou au 8^e jour. Si nous retrouvons des blastocystes libres dans l'utérus au 6^e et 7^e jour, il n'en subsiste pas dans l'oviducte. Lorsque le traitement débute le 3^e jour, les résultats sont très comparables, mais la durée de survie des blastocystes libres au niveau de l'utérus semble augmentée.

Les différences avec la série précédente sont l'absence de blastocystes au niveau des trompes et l'obtention d'un certain pourcentage de gestations normales après 4 jours de traitement. Les points communs : interruption fréquente de la gestation, survie des blastocystes jusqu'au 8^e ou 9^e jour, confirment que si l'auréomycine interrompt précocément la gestation, le mécanisme principal ne doit pas être recherché dans une atteinte de l'œuf ou du blastocyste.

2^e ÉTUDE DE L'ENDOMÈTRE.

L'interruption de la gestation après injection d'*auréomycine* semble liée à un trouble de la nidation. Le blastocyste ne paraissant pas être en cause, nous avons étudié les réactions de l'endomètre.

a. Traitement à partir du 1^{er} jour de la gestation (tableau V).

Deux jours de traitement sont suivis de gestations normales au 10^e jour dans 50 p. 100 des cas (tableau V). Cette étude ne permet pas de préciser le mode d'interruption de la gestation, sans doute parce qu'elle est effectuée trop tardivement.

Après 3 jours de traitement, environ 20 p. 100 des mères traitées ont une gestation normale; ce pourcentage est retrouvé du 5^e jour jusqu'au terme. Entre le 5^e et le 8^e jour, 22 à 36 p. 100 des animaux ont un endomètre qui n'a pas réagi et qui correspond à une structure de femelle non gestante; cependant dans 3 cas, il existe des blastocystes dans la lumière utérine. 40 p. 100 des souris traitées qui n'ont pas de nidations, présentent un endomètre réactionnel, allant de l'hypertrophie jusqu'à un début de décidualisation; les blastocystes présents ne sont pas implantés. A partir du 7^e jour on observe 10 p. 100 de nodules de résorption, qui correspondent à l'évacuation d'un endomètre après décidualisation.

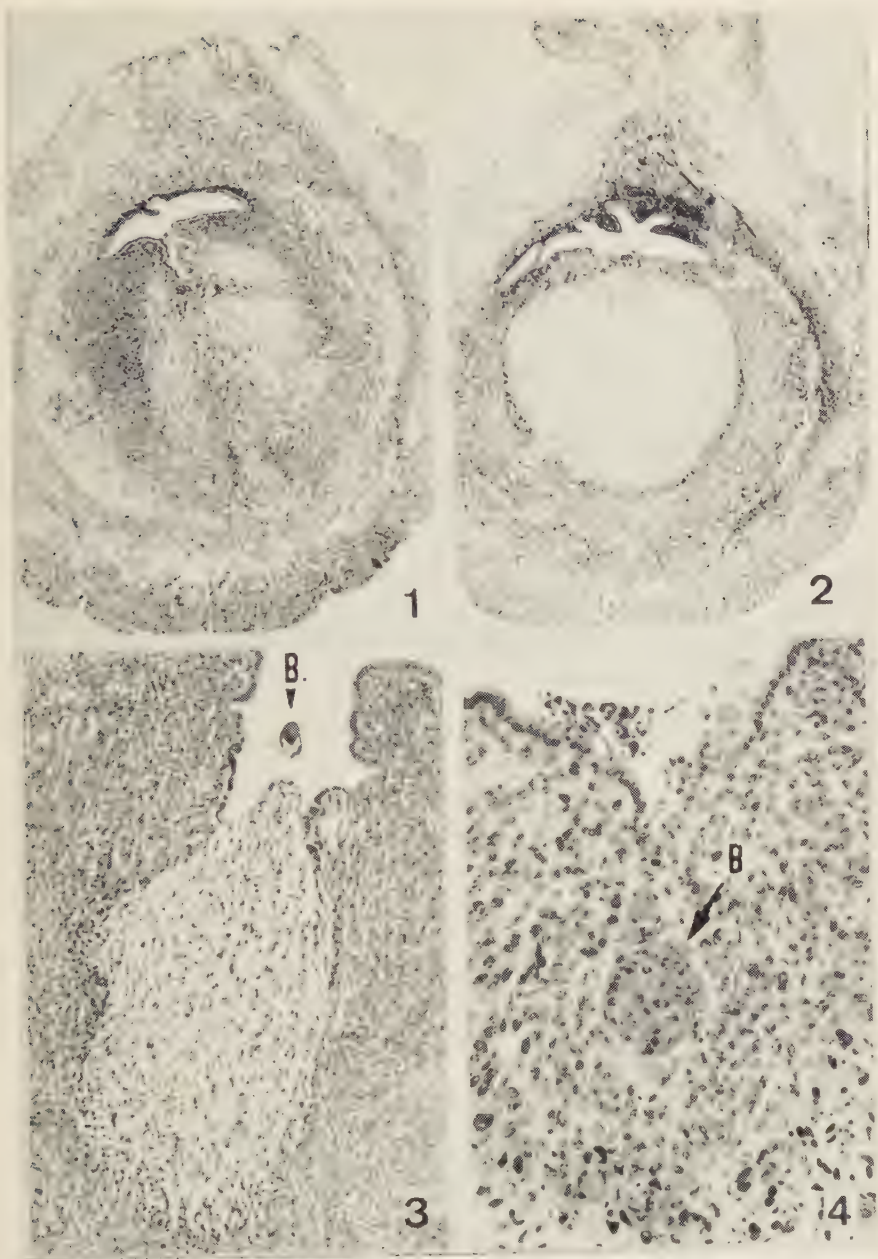


FIGURE 3

*Blastocystes et nodules de résorption au 7^e jour de la gestation
après injection d'aureomycine (125 mg/kg/jour)
du 1^{er} au 4^e jour ou du 2^e au 5^e jour de la gestation*

1. Début de formation du nodule de résorption par lyse des cellules déciduales ($\times 50$).
2. Nodule de résorption constitué. Toutes les cellules déciduales sont dégénérées (~ 50).
3. Blastocyste (B) non implanté et nodule de résorption ($\times 125$).
4. Implantation superficielle et dégénérescence du blastocyste (B) [$\times 320$]

TABLEAU V

Action de l'auréomycine (125 mg/kg/jour), injectée à partir du 1^{er} jour, sur l'endomètre, à différents stades de la gestation.

Durée du traitement	Date de l'étude	Souris avec bouillon vaginal	Mères avec nidation		Endomètres sans réaction		Souris avec endomètre hypertrophié		Souris avec nodules de résorption		Souris avec endomètre lacunaire	
				p. cent		p. cent		p. cent		p. cent		p. cent
1 ^{er} et 2 ^e j.	10 ^e j.....	10	5	50	2	20			0	0	0	0
	Terme....	17	9	53								
1 ^{er} au 3 ^e j.	5 ^e j.....	9	2	22	2	22	4	44	0	0	1	11
	6 ^e j.....	14	3	21	5	36	6	42	0	0	0	0
	7 ^e j.....	23	6	26	6	26	9	39	2	9	0	0
	8 ^e j.....	21	5	24	5	24	9	43	2	10	0	0
	Terme....	27	5	18								
1 ^{er} au 4 ^e j.	5 ^e j.....	20	4	20	5	25	8	40	2	10	1	5
	6 ^e j.....	12	1	8	4	33	4	33	3	25	0	0
	7 ^e j.....	26	1	4	8	31	14	54	2	8	1	4
	8 ^e j.....	12	0	0	4	33	5	41	1	8	2	16
	Terme....	48	0	0								
1 ^{er} au 5 ^e j.	6 ^e j.....	21	1	5	8	40	8	40	1	5	3	14
	7 ^e j.....	12	0	0	4	33	6	50	2	16	0	0
	8 ^e j.....	10	0	0	3	30	3	30	4	40	0	0
	Terme....	18	0	0								
1 ^{er} au 6 ^e j.	7 ^e j.....	13	1	8	3	23	3	23	4	30	2	15
	8 ^e j.....	9	0	0	3	33	4	44	1	11	1	11
	Terme....	51	0	0								
1 ^{er} au 7 ^e j.	8 ^e j.....	10	0	0	3	30	3	30	2	20	2	20

Après 4, 5, 6 ou 7 jours de traitement, nous n'obtenons plus aucune gestation à terme (tableau I). 145 mères traitées ont été étudiées entre le 5^e et le 8^e jour de la gestation. Les résultats sont résumés dans le tableau V. Le nombre de gestations apparemment normales diminue progressivement entre le 5^e et le 8^e jour (20 p. 100 au 5^e jour, 8 p. 100 au 6^e jour, 4 p. 100 au 7^e jour, 0 au 8^e jour). 20 à 40 p. 100 des endomètres n'ont pas réagi; des blastocystes sont cependant retrouvés dans 9 cas, ces animaux correspondent aux saillies blanches normalement observées chez les témoins et à un certain nombre de mères où l'endomètre n'a aucune réaction malgré la présence de blastocystes. Environ 40 p. 100 des mères ont un endomètre hypertrophié avec ou sans blastocyste. 15 p. 100 des mères présentent des nodules de résorption dans les cornes utérines; ces nodules sont, soit en voie de formation, soit individua-

lisés et en voie d'évacuation. Des exemples en sont donnés dans la figure 3; le pourcentage de nodules augmente avec l'âge. Dans certains cas nous avons retrouvé des blastocystes en mauvais état. Dans 10 p. 100 des cas, l'endomètre hypertrophié est détruit par formation de lacunes (figure 4).

En résumé, l'auréomycine injectée à partir du début de la gestation entraîne son interruption, soit par un défaut d'implantation, l'endomètre ne réagissant pas ou s'hypertrophiant sans décidualisation; soit par effondrement du déciduome, par un nodule de résorption ou apparition de lacunes au sein de l'endomètre.

b. Traitement à partir du 2^e ou du 3^e jour de la gestation (tableau VI).

94 souris traitées à partir du 2^e jour pendant 3, 4, 5 ou 6 jours, sont étudiées entre le 5^e et le 8^e jour. Les résultats sont résumés dans le tableau VI. Le pourcentage de nidations apparemment normales devient nul à partir de 5 jours de traitement. Environ 30 p. 100 des mères ont un endomètre qui n'a pas réagi, bien que nous ayons retrouvé des blastocystes libres dans la lumière utérine dans 4 cas sur 28. 20 à 50 p. 100 des mères ont un endomètre hypertrophié allant parfois jusqu'à un début de décidualisation; chez 8 mères sur 29, on constate la présence de blastocystes non implantés. Chez 15 p. 100 des mères, il apparaît des nodules de résorption. Le pourcentage d'endomètres lacunaires est assez variable et faible en moyenne.

37 souris traitées à partir du 3^e jour de la gestation sont étudiées le 9^e jour (tableau VI). Les résultats sont très comparables à ceux que nous venons d'exposer. Cependant, les nodules de résorption sont relativement peu nom-

TABLEAU VI

Action de l'auréomycine (125 mg/kg/jour), injectée à partir du 2^e ou 3^e jour, sur l'endomètre, à différents stades de la gestation. (B. V. = bouchon vaginal)

Durée du traitement	Date de l'étude	Souris avec bouchon vagi- nal	Mères avec nidation		Souris avec endomètres sans réaction		Souris avec endomètres hyper- trophies		Souris avec nodules de résorption		Souris avec endomètres lacunaires	
				p. cent		p. cent		p. cent		p. cent		p. cent
2 ^e au 4 ^e j.	7 ^e j.....	13	2	16	3	23	5	38	2	16	1	8
	8 ^e j.....	11	2	18	3	27	5	45	1	11	0	0
	9 ^e j.....	15	3	20	4	27	5	34	3	20	0	0
	Terme....	24	5	21								
2 ^e au 5 ^e j.	6 ^e j.....	22	3	13	8	36	9	41	2	9	0	0
	7 ^e j.....	12	1	8	4	33	6	50	1	8	0	0
	Terme....	21	1	5								
2 ^e au 6 ^e j.	7 ^e j.....	10	0	0	3	30	5	50	2	20	0	0
	Terme....	12	0	0								
2 ^e au 7 ^e j.	8 ^e j.....	10	0	0	3	30	2	20	3	30	2	20

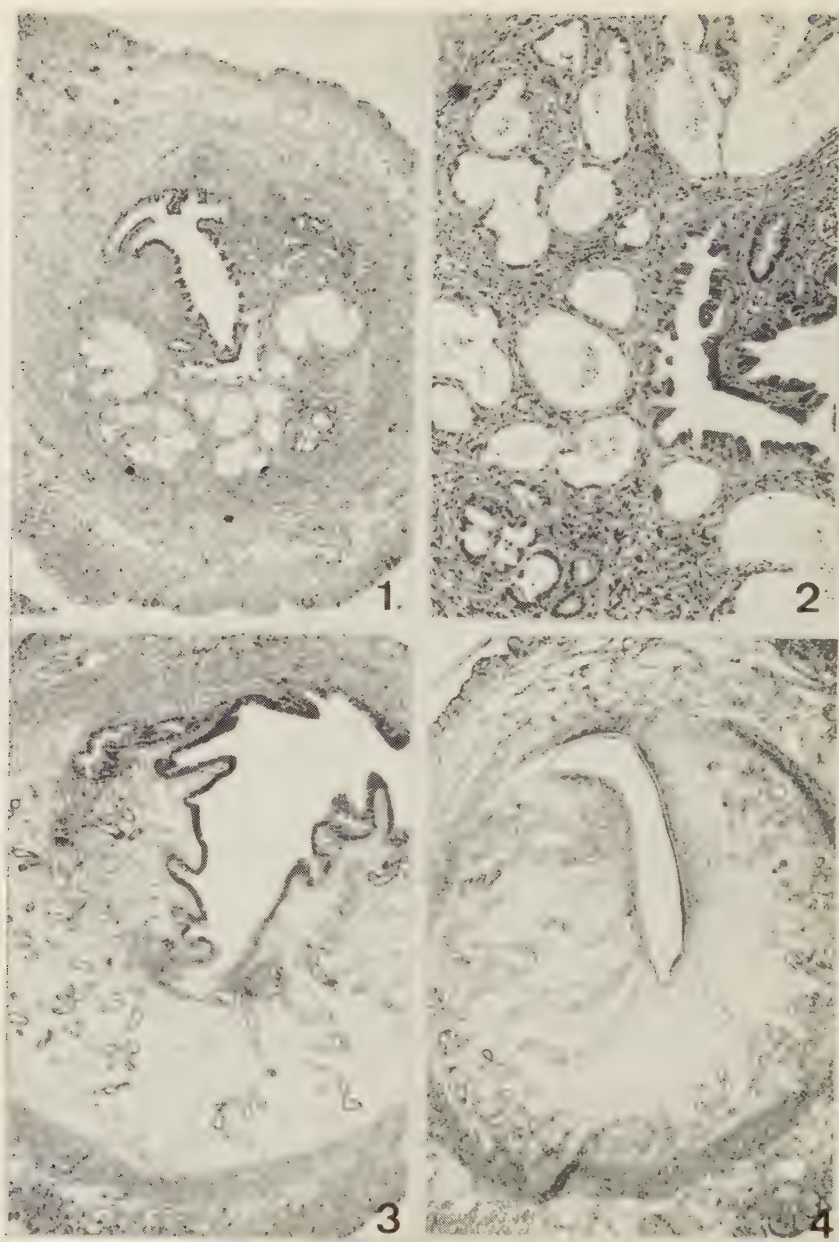


FIGURE 4

*États de l'endomètre après injection d'aureomycine (125 mg/kg/jour)
pendant 4 ou 5 jours au début de la gestation*

1. Apparition de lacune au sein de l'endomètre hypertrophié au 8^e jour de la gestation (× 50).
2. Le même à un plus fort grossissement pour montrer la lyse cellulaire (× 125).
3. Hypertrophie de l'endomètre sans déciduatisation au 8^e jour (× 50).
4. Hypertrophie de l'endomètre avec déciduatisation au 8^e jour (× 50).

Durée du traitement	Date de l'étude	Souris avec bou- chon vagi- nal	Mères avec nidation		Souris avec endomètres sans réaction		Souris avec endomètres hyper- trophés		Souris avec nodules de résorption		Souris avec endomètres lacunaires	
				p. cent		p. cent		p. cent		p. cent		p. cent
3 ^e au 4 ^e j.	9 ^e j.....	8	2	25	1	12	2	25	1	12	2	25
3 ^e au 5 ^e j.	9 ^e j.....	10	1	10	2	20	5	50	1	10	1	10
3 ^e au 6 ^e j.	9 ^e j.....	10	0	0	1	10	3	30	2	20	4	40
3 ^e au 7 ^e j.	9 ^e j.....	9	0	0	2	22	4	44	0	0	3	33

breux (0 à 20 p. 100) alors que le nombre de souris avec endomètres lacunaires est très augmenté (10 à 33 p. 100). Des exemples de ces différents types d'interruption sont donnés dans les figures 3 et 4.

En résumé, les modes d'interruption de la gestation après injection d'auréomycine (125 mg/kg/jour) à partir du 2^e ou du 3^e jour, sont identiques à ceux que nous avons décrits après un traitement plus précoce : seuls les pourcentages sont modifiés en faveur des endomètres lacunaires.

3^o ÉTUDE DES OVAIRES (figure 5).

L'atteinte de l'endomètre, après traitement par l'auréomycine, peut relever de plusieurs causes : action directe de l'antibiotique sur les cellules de l'endomètre; action indirecte soit sur l'ovaire, avec modification des sécrétions hormonales, soit sur l'hypophyse et la sécrétion des gonadostimulines. L'étude histologique systématique des ovaires permet d'envisager certains de ces mécanismes.

a. *Témoins.*

Les ovaires de souris femelles gestantes normales ont une structure caractéristique dès le 5^e jour de la gestation (figure 5). Les corps jaunes sont nombreux et hypertrophiés, ils occupent la presque totalité de l'ovaire; les cellules lutéales sont bien individualisées. La vascularisation de l'ovaire est importante.

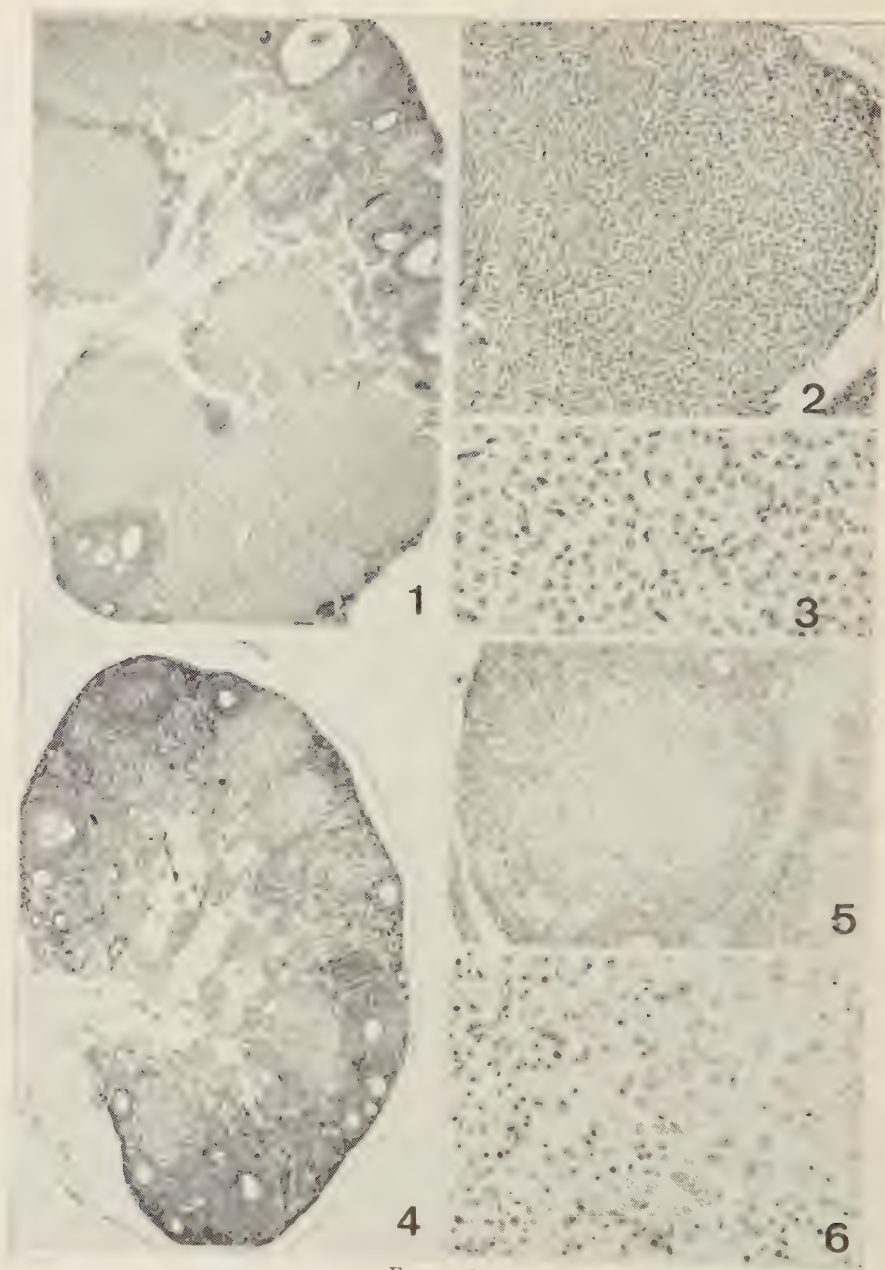


FIGURE 5

- 1, 2, 3. Ovaires chez la souris normale au 6^e jour de la gestation.
 1. Nombreux corps jaunes bien développés ($\times 50$).
 2. Un corps à un plus fort grossissement ($\times 125$).
 3. Hypertrophie des cellules du corps jaune ($\times 320$).
- 4, 5, 6. Ovaires après traitement par l'aureomycine.
 4. Corps jaunes petits et peu nombreux ($\times 50$).
 5. Corps jaune en involution ($\times 125$).
 6. Corps jaune à un plus fort grossissement pour montrer la dégénérescence des cellules ($\times 320$).

b. *Traités.*

Les ovaires d'un certain nombre de mères (environ 20 p. 100) sont apparemment normaux; en particulier les corps jaunes sont nombreux et bien développés, les cellules lutéales semblent fonctionnelles. La plupart de ces animaux ont des nidations normales.

Le plus souvent, les corps jaunes des ovaires des animaux traités par l'auréomycine sont petits, en nombre réduit et présentent des signes d'involution plus ou moins marqués (figure 5). En fait, nous avons pu observer tous les états intermédiaires entre des corps jaunes normaux et totalement involués. Il existe une certaine relation entre l'état des ovaires et le mode d'interruption de la gestation. L'apparition d'une décidualisation de l'endomètre avec un début de dégénérescence correspond à des ovaires qui ont des corps jaunes petits et assez nombreux; parfois certains de ces corps jaunes commencent à involuer. Lorsque les nodules de résorption sont en voie d'évacuation avancée, les corps jaunes sont relativement peu nombreux et subissent une dégénérescence parfois très marquée.

En résumé, il semble que l'interruption de la gestation soit liée à une atteinte de l'ovaire, en particulier des corps jaunes qui sont fréquemment de petite taille et en nombre réduit. L'involution des corps jaunes semble en relation avec le mode d'interruption de la gestation. Cette étude ne permet pas de préciser si les troubles sont dus à une atteinte directe de l'ovaire ou à une atteinte indirecte de l'hypophyse.

C. *Conclusions générales*

L'injection d'*auréomycine* (125 mg/kg/jour) pendant une durée d'au moins 4 ou 5 jours, avant ou au moment de la nidation, interrompt la gestation à un stade précoce.

L'interruption intervient, dans la grande majorité des cas, au moment de la *nidation* qui ne s'effectue pas ou qui est anormale.

L'interruption de la gestation n'est pas due à la mort des *blastocystes* qui sont retrouvés libres dans les cornes utérines, jusqu'au 8^e jour. Cependant l'auréomycine est capable de retarder le *transfert tubaire* de l'œuf, car des blastocystes sont présents au niveau de la trompe jusqu'au 5^e et 6^e jour de la gestation.

La cause du défaut de nidation semble résider dans un trouble de la réaction de l'*endomètre*. Plusieurs cas sont observés : l'endomètre ne réagit pas malgré la présence de blastocystes; l'endomètre s'hypertrophie mais la nidation est impossible par suite de l'absence de déciduome; il se produit une décidualisation mais l'implantation reste très superficielle; l'endomètre hypertrophié est détruit soit par un nodule de résorption, soit par effondrement de l'endomètre avec ou sans apparition de lacunes.

Les *ovaires* sont plus ou moins lésés par l'auréomycine. Dans l'ensemble les corps jaunes sont moins nombreux et plus petits; ils subissent une involution plus ou moins importante. Ainsi, l'interruption de la gestation pourrait avoir pour cause principale une *insuffisance lutéale*. La suite de notre travail repose sur l'hypothèse d'un déficit en *progestérone*.

DEUXIÈME PARTIE. — ESSAI DE RÉTABLISSEMENT DE LA GESTATION PAR DES TRAITEMENTS HORMONAUX, APRÈS INJECTION D'AURÉOMYCINE

Les hormones ovariennes jouent un rôle essentiel dans la nidation utérine; la progestérone prépare l'utérus qui peut ensuite réagir au contact du blastocyste; chez la souris, les œstrogènes sont également indispensables pour obtenir une nidation normale. Les expériences précédentes nous ayant conduit à envisager une insuffisance lutéale, nous avons donc injecté de la *progestérone* à des mères traitées par l'auréomycine. Dans une autre série, ont été essayés les effets du *dipropionate d'œstradiol* seul ou associé à la progestérone. Enfin, dans le but de préciser si l'atteinte des corps jaunes est directe ou secondaire à un déficit hypophysaire, une tentative de rétablissement de la gestation a été faite chez des mères traitées par l'auréomycine, avec un traitement par la *prolactine* seule ou associée à des hormones *gonadotropes*.

A. Traitement de courte durée par la progestérone

Les souris traitées par l'auréomycine (125 mg/kg/jour) du 1^{er} au 4^e jour de la gestation, reçoivent des injections sous-cutanées de progestérone (1,5 mg/jour) à partir du 1^{er} ou du 2^e jour de la gestation pendant des durées variables.

1^o ÉTUDE DES GESTATIONS À TERME.

Les injections de progestérone (1,5 mg/jour) sont faites à partir du 2^e jour pendant 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 jours et du 1^{er} au 7^e jour. Les résultats sont résumés dans le tableau VII.

Sur 14 souris témoins, traitées par la progestérone du 2^e au 7^e jour, 10 (78 p. 100) ont une gestation normale et mettent bas dans la nuit du 19^e au 20^e jour; le nombre moyen des descendants par portée (6, 8) est comparable à celui que nous avons noté dans cette souche de souris.

140 souris traitées par l'auréomycine reçoivent des injections de progestérone. 13 ont une gestation normale et mettent bas pour la plupart dans la nuit du 20^e au 21^e jour, c'est-à-dire avec 12 à 24 heures de retard par rapport aux témoins; le nombre moyen de descendants par portée est de 7,5, les nouveau-nés sont macroscopiquement normaux. Les femelles qui n'ont pas de mise bas sont autopsiées le 21^e jour; dans 4 cas (3 p. 100) on retrouve des nodules de résorption. L'étude en fonction de la durée de traitement par la progestérone, montre qu'une seule injection effectuée le 2^e jour de la gestation est sans effet. A partir de 2 jours de traitement, le résultat semble indépendant du nombre d'injections (8 à 15 p. 100 de gestations à terme); la présence de nodules n'est observée qu'après un traitement d'une durée minimum de 4 jours.

TABLEAU VII

Nombre de gestations à terme et de nouveau-nés après injection d'auroéomycine

(125 mg/kg/jour du 1^{er} au 4^e jour)

et après traitement de courte durée par la progestérone (1,5 mg/jour)

Durées des injections de progestérone	Nombre de souris avec bouchon vaginal	Nombre de gestations à terme		Nombre moyen de nouveau-nés	Nombre de souris avec des nodules de résorption	
			p. cent			p. cent
2 ^e jour	10	0	0	0	0	0
2 ^e au 3 ^e jour .	20	2	10	9	0	0
2 ^e au 4 ^e jour .	26	3	15	6,3	0	0
2 ^e au 5 ^e jour .	31	3	10	5,7	1	3
2 ^e au 6 ^e jour .	12	1	8	12	0	0
2 ^e au 7 ^e jour .	25	2	8	8	2	8
1 ^{er} au 7 ^e jour .	16	2	13	7,5	1	6
TOTAL	140	13	9	7,5	4	3

2^o ÉTUDE HISTOLOGIQUE DE L'APPAREIL GÉNITAL.

La progestérone est capable de rétablir la gestation dans un certain nombre de cas (9 p. 100); l'examen histologique de l'appareil génital de 54 souris traitées précise cette action. Les résultats sont résumés dans le tableau VIII.

TABLEAU VIII

*Étude du blastocyste, de l'endomètre et des ovaires après injection d'auroémicine
(125 mg/kg/jour du 1^{er} au 4^e jour)
et après traitement de courte durée par la progestérone (1,5 mg/jour)*

Durée des injections de progestérone	2° au 4° jour		2° au 6° jour		2° au 7° jour		2° au 7° jour		Total	
Date de l'étude histologique	7° jour		9° jour		8° jour		11° jour			
		p. cent		p. cent		p. cent		p. cent		p. cent
Souris avec bouchon vaginal.	14	0	13	0	16	0	11	0	54	0
Souris avec embryons nidés.	2	14	0	0	2	12	1	9	5	9
Souris avec blastocys- tes libres.	5	36	7	54	8	50	3	27	23	42
TOTAL.....	7	50	7	54	10	62	4	36	28	52
Souris avec déciduo- mes.	2	14	0	0	2	12	1	9	5	9
Souris avec déciduali- sation.	4	28	3	23	6	37	2	18	15	28
Souris avec nodules de résorption.	3	21	2	15	4	25	3	27	12	22
TOTAL.....	9	64	5	38	12	75	6	54	32	59
Corps jaunes de ges- tation.	3	21	3	23	4	25	2	18	12	22
Corps jaunes plus ou moins involués.	8	57	7	54	10	62	7	63	32	59

9 p. 100 des animaux ont une *gestation* apparemment normale entre le 7^e et le 11^e jour, ce qui confirme les résultats obtenus par l'étude des gestations à terme.

La recherche systématique des *blastocystes libres* nous a permis de les retrouver dans 42 p. 100 des cas (36 p. 100 au 7^e jour, 50 p. 100 au 8^e jour, 54 p. 100 au 9^e jour, 27 p. 100 au 11^e jour). Il est intéressant de souligner qu'il existe des blastocystes ou des embryons chez 52 p. 100 des animaux entre le 7^e et le 11^e jour; ce pourcentage, bien que plus faible (36 p. 100), reste important au 11^e jour.

Pratiquement tous les *endomètres* sont hypertrophiés, ce qui est normal après injection de progestérone, mais seulement 28 p. 100 subissent un début

de décidualisation. 9 p. 100 des animaux présentent des déciduomes (gestations normales) et 22 p. 100 des nodules de résorption à un stade plus ou moins avancé d'évacuation. Au total il y a donc 59 p. 100 des animaux qui ont une réaction de l'endomètre avec une décidualisation plus ou moins importante.

Quelques *ovaires* ont la structure d'ovaires de souris non gestante (19 p. 100). 22 p. 100 ont des corps jaunes hypertrophiés et bien stimulés; chez la plupart de ces animaux, nous observons soit une gestation normale, soit des nodules de résorption. Dans 59 p. 100 des cas, les corps jaunes sont petits et sont le siège d'une involution variable mais jamais très avancée.

3^o RÉSUMÉ.

L'injection de progestérone (1,5 mg/jour) pendant au moins 2 jours, à des souris traitées par l'auréomycine (125 mg/kg/jour du 1^{er} au 4^e jour), permet d'obtenir 10 p. 100 de gestations à terme. L'étude histologique entre le 7^e et le 11^e jour met en évidence une survie importante des blastocystes libres. L'endomètre réagit bien à la progestérone et subit une décidualisation plus ou moins marquée; cependant seulement 9 p. 100 des animaux présentent un déciduome apparemment normal. Les corps jaunes sont dans l'ensemble en involution sauf chez les mères à gestation normale.

B. Traitement de courte durée par l'œstradiol

Bien que la progestérone semble prolonger la survie des blastocystes et provoquer au niveau de l'endomètre une ébauche de décidualisation, la nidation s'effectue rarement chez les souris traitées par l'auréomycine (10 p. 100). On pourrait supposer, ce qui paraît peu probable étant donné l'état d'involution des corps jaunes, que l'interruption de la gestation serait à mettre sur le compte d'un déficit exclusif en œstrogènes. Pour éliminer cette hypothèse, nous avons réalisé l'expérience de contrôle suivante :

35 femelles, traitées par l'auréomycine (125 mg/kg/jour) du 1^{er} au 4^e jour, reçoivent une injection sous-cutanée de 0,5 µg de *dipropionate d'œstradiol* au 3^e jour (16 femelles) ou au 4^e jour (19 femelles) de la gestation. Au moment de la mise bas (20^e jour), il n'existe aucune trace de gestation dans les cornes utérines.

L'œstradiol a donc été incapable de rétablir la gestation, ce qui rend improbable un mécanisme hormonal qui impliquerait seulement une déficience en œstrogènes après traitement par l'auréomycine.

C. Traitement de courte durée par l'association progestérone-œstradiol

Un traitement par les œstrogènes seuls est sans effet et un traitement de courte durée par la progestérone rétablit un certain pourcentage de gestations. Dans ces conditions, il était logique de supposer que le trouble majeur, après injection d'auréomycine, était un déficit en progestérone, mais que pouvaient aussi intervenir des modifications du rapport progestérone/œstrogènes. Nous avons donc essayé de rétablir la gestation par un traitement associant les deux hormones.

1^o ÉTUDE DES GESTATIONS À TERME.

46 femelles sont traitées par l'auréomycine (125 mg/kg/jour du 1^{er} au 4^e jour) et par la progestérone (1,5 mg/jour du 2^e au 7^e ou 9^e jour); de plus, des doses variables de dipropionate d'œstradiol (0,01 à 1 µg/jour) sont injectées entre le 4^e et le 6^e jour. Les résultats sont résumés dans le tableau IX.

TABEAU IX

*Étude de la gestation après injection d'auréomycine
(125 mg/kg/jour du 1^{er} au 4^e jour),
de progestérone (1,5 mg/jour du 2^e au 7^e jour) et d'œstradiol*

Oestradiol		Date de l'étude	Souris avec bouchon vaginal	Souris avec nidations normales		Souris avec restes d'embryons		Souris avec nodules de résorption	
Doses	Date de l'injection								
(µg)					p. cent		p. cent		p. cent
1	4 ^e jour . . .	Terme.	12	0	0	0	0	0	0
	6 ^e jour . . .	11 ^e jour Terme.	16 9	0 0	0 0	0	0	7 2	43 22
0,25	6 ^e jour . . .	11 ^e jour	12	2	16	2	16	7	58
		13 ^e jour	17	1	6	2	11	9	52
		Terme.	11	1	9			2	18
0,5 + 0,25	5 ^e jour	12 ^e jour	12	0	0	3	25	10	83
	6 ^e jour								
0,01	5 ^e jour et 6 ^e jour	7 ^e jour	16	9	56	3	19	2	12
		Terme.	14	2	14			2	14
	5 ^e jour au 7 ^e jour	8 ^e jour	13	8	61	1	7	1	7

Des injections d'un µg d'œstradiol le 4^e ou le 6^e jour, ne permettent pas d'observer de gestations à terme; cependant, l'autopsie au 21^e jour révèle des nodules de résorption anciens dans 22 p. 100 des cas après injection le 6^e jour. L'injection de 0,25 µg le 6^e jour permet d'obtenir une gestation à terme (4 nouveau-nés); nous avons retrouvé des nodules de résorption dans 18 p. 100 des cas. Après 0,01 µg d'œstradiol, les 5^e et 6^e jours, 2 animaux sur 14 mettent bas (3 et 2 nouveau-nés) et dans 2 autres cas (14 p. 100) nous avons pu noter des nodules de résorption. Il semble donc que les injections d'œstradiol doivent être effectuées vers le 5^e ou 6^e jour à des doses faibles; 0,01 µg permet d'obtenir le plus grand nombre de gestations à terme (14 p. 100).

2^o ÉTUDE HISTOLOGIQUE DE L'APPAREIL GÉNITAL.

L'expérience précédente montre que l'association progestérone-œstradiol permet de rétablir un certain nombre de gestations à terme. 86 souris sont sacrifiées entre le 7^e et le 13^e jour pour une étude histologique de l'appareil génital, de manière à préciser l'action des deux hormones. Les résultats sont résumés dans le tableau IX.

L'auréomycine (125 mg/kg/jour) est injectée du 1^{er} au 4^e jour et la progestérone (1,5 mg/jour) du 2^e au 7^e jour. 16 mères reçoivent un μg d'œstradiol le 6^e jour et sont autopsiées le 11^e jour : on retrouve des nodules de résorption dans 7 cas (43 p. 100), mais pas de gestation normale. Après 0,25 μg d'œstradiol le 6^e jour, 29 mères sont sacrifiées le 11^e ou 13^e jour : environ 10 p. 100 ont une gestation normale, 13 p. 100 des restes d'embryons, 55 p. 100 des nodules de résorption. 12 femelles reçoivent 2 injections d'œstradiol (0,5 μg le 5^e jour et 0,25 μg le 6^e jour) : au 12^e jour, 10 ont des nodules de résorption (83 p. 100), 3 présentent des restes d'embryons, par contre, il n'existe pas de gestation normale. Dans l'ensemble, vers le 12^e jour, la formation d'un déciduome est fréquente (63 p. 100), puisque dans 3 cas (5 p. 100) nous observons une gestation normale et dans 33 des nodules de résorption.

29 souris reçoivent des doses plus faibles d'œstradiol (0,01 μg /jour) du 5^e au 6^e ou du 5^e au 7^e jour. Elles sont sacrifiées le 7^e ou le 8^e jour : 17 (58 p. 100) ont une gestation apparemment normale; dans 4 cas (14 p. 100) il existe un retard de nidation : les blastocystes et les déciduomes sont normaux mais la nidation est incomplète; chez 7 mères (24 p. 100) on retrouve des restes d'embryons ou des nodules de résorption en formation.

3^o RÉSUMÉ.

L'injection de dipropionate d'œstradiol et de progestérone à des souris traitées par l'auréomycine ne permet pas de rétablir la nidation lorsque l'œstradiol est injecté avant le 5^e jour. Des injections d'œstradiol les 5^e et 6^e jours rétablissent la nidation dans 60 p. 100 des cas environ, mais 15 p. 100 des mères présentent un retard d'implantation et très peu de gestations se poursuivent jusqu'au terme (14 p. 100); la dose de 0,01 μg se montre la plus active. On peut supposer que le traitement par l'association progestérone-œstradiol est de trop courte durée pour maintenir jusqu'au terme les gestations apparemment normales au 7^e et 8^e jour.

D. Traitement de longue durée par l'association progestérone-œstradiol

Un traitement de courte durée par l'association progestérone-œstradiol rétablit la nidation, mais dans la plupart des cas la gestation est interrompue peu après le 8^e jour. Nous avons essayé de maintenir la gestation jusqu'au terme en poursuivant les injections hormonales. Les résultats essentiels sont résumés dans le tableau X. Au cours de cette étude, 27 souris sont traitées par l'auréomycine seule (125 mg/kg/jour du 1^{er} au 4^e jour); l'autopsie réalisée au 15^e jour ne révèle aucune trace de gestation. Dans l'association hormonale la progestérone est donnée à la dose de 1,5 mg/jour et l'œstradiol à la dose de 0,01 μg /jour pendant des durées variables.

TABLEAU X

*Étude des gestations à terme, après injection de progestérone
(1,5 mg/jour) et d'œstradiol (0,01 µg/jour),
à des souris traitées par l'auroéomycine
(125 mg/kg/jour du 1^{er} au 4^e jour)*

Traitement	Nombre de souris avec bouchon vaginal	Nombre de gestations		Nombre de mises bas		Mortalité maternelle	
			p. cent		p. cent		p. cent
Progestérone : du 3 ^e au 15 ^e jour. Oestradiol : du 5 ^e au 15 ^e jour.	20	19	95	5	25	1	5
Progestérone : du 3 ^e au 16 ^e jour. Oestradiol : du 5 ^e au 16 ^e jour.	11	10	91	1	10	2	18
Progestérone : du 3 ^e au 17 ^e jour. Oestradiol : du 5 ^e au 17 ^e jour.	13	11	84	4	30	2	15
Progestérone : du 3 ^e au 18 ^e jour. Oestradiol : du 5 ^e au 18 ^e jour.	32	28	87	2	7	4	12
Progestérone : du 2 ^e au 18 ^e jour. Oestradiol : du 5 ^e au 18 ^e jour.	11	11	100	2	18	1	10
TOTAL	87	79	90	15	19	10	11

1^o TRAITEMENT JUSQU'AU 15^e JOUR DE LA GESTATION.

20 souris traitées par l'auroéomycine reçoivent des injections de progestérone du 3^e au 15^e jour et d'œstradiol du 5^e au 15^e jour. 19 souris (95 p. 100) ont une gestation normale entre le 18^e jour et le 21^e jour; les mises bas spontanées sont peu nombreuses (25 p. 100) et le plus souvent incomplètes, un certain nombre de fœtus n'étant pas expulsés. Une mère (5 p. 100) meurt le 18^e jour; l'autopsie permet de découvrir 1 fœtus engagé et 12 fœtus normaux mais petits (0,65 g). Sur les 124 fœtus ou nouveau-nés (6,5 par portée), 26 étaient vivants, 63 morts depuis peu de temps, 35 morts depuis plusieurs jours; un des fœtus mort récemment était anormal (absence de membres postérieurs). 14 nodules de résorption sont retrouvés dans les cornes utérines.

2^e TRAITEMENT JUSQU'AU 16^e JOUR DE LA GESTATION.

Lorsque les injections de progestérone et d'œstradiol sont maintenues jusqu'au 16^e jour, les résultats sont comparables : 90 p. 100 des femelles ont une gestation entre le 18^e et le 22^e jour ; une seule réussit à mettre bas 2 nouveau-nés morts le 21^e jour et l'autopsie révèle 5 autres fœtus morts et un nodule de résorption. Deux mères (18 p. 100) meurent en fin de gestation. Nous avons pu dénombrer 13 nodules de résorption et 61 fœtus (6,1 par portée) soit 26 vivants, 23 morts depuis peu de temps et 12 morts depuis plusieurs jours.

3^e TRAITEMENT JUSQU'AU 17^e JOUR DE LA GESTATION.

Sur 13 souris traitées jusqu'au 17^e jour, 11 (84 p. 100) ont une gestation normale entre le 18^e et le 21^e jour ; 2 mères (15 p. 100) meurent le 22^e jour ; 4 (30 p. 100) mettent bas entre le 20^e et le 22^e jour, mais les mises bas sont toujours incomplètes et les nouveau-nés meurent dans les heures qui suivent la naissance. Après autopsie ou mise bas, nous avons obtenu 14 fœtus vivants, 27 morts depuis moins de 24 heures, 8 morts depuis plusieurs jours et 39 nodules de résorption ; au total, 49 fœtus soit une moyenne de 4,5 par portée.

4^e TRAITEMENT JUSQU'AU 18^e JOUR DE LA GESTATION.

32 souris sont traitées de la même façon jusqu'au 18^e jour et donnent des résultats comparables : 87 p. 100 de gestations, 7 p. 100 de mises bas, 12 p. 100 de mortalité maternelle. Les mises bas et les autopsies permettent de dénombrer 69 nodules de résorption et 147 fœtus : 82 vivants, 44 morts depuis peu de temps, 21 morts depuis plusieurs jours.

11 femelles sont également traitées jusqu'au 18^e jour, mais les injections de progestérone débutent le 2^e jour. Toutes les mères (100 p. 100) sont en gestation entre le 18^e et le 22^e jour, bien que le pourcentage de mise bas reste faible (18 p. 100) ; les nouveau-nés meurent dans les 24 heures qui suivent la naissance. Nous avons retrouvé 24 nodules de résorption et 93 fœtus ou nouveau-nés (8,4 par portée) : 56 vivants, 28 morts depuis quelques heures, 9 morts depuis 2 ou 3 jours.

5^e RÉSUMÉ.

Un traitement de longue durée par la progestérone et l'œstradiol rétablit la gestation chez les souris traitées par l'auréomycine. 90 p. 100 des gestations se poursuivent jusqu'au terme lorsque le traitement hormonal est maintenu jusqu'au 15^e jour ou plus. La mise bas est très difficile ; lorsqu'elle a lieu (20 p. 100) elle est retardée et le plus souvent incomplète. La mortalité maternelle est de l'ordre de 10 p. 100. La survie des nouveau-nés est exceptionnelle.

E. Essai de traitement par la prolactine et la «gonadormone»

Le rétablissement de la gestation, chez la souris traitée par l'auréomycine, grâce à l'association hormonale progestérone-œstradiol, confirme l'hypothèse que l'interruption de la gestation est à mettre sur le compte de troubles ovariens. Dans le but de préciser si l'atteinte ovarienne est primitive ou secondaire à un déficit hypophysaire, nous avons essayé de rétablir la gestation

en injectant de la *prolactine* seule ou en association avec la « gonadormone » (FSH + LH). Toutefois cette expérimentation ne permet pas une conclusion définitive.

Les souris sont traitées par l'auréomycine (125 mg/kg/jour du 1^{er} au 4^e jour) et reçoivent en plus 0,30 ou 0,15 unités de *prolactine* par jour à partir du 1^{er}, 2^e, 3^e ou 4^e jour jusqu'au 7^e jour. La prolactine utilisée est d'origine ovine, préparée par les Laboratoires Sigma. Les résultats sont résumés dans le tableau XI.

1^e ÉTUDE DES GESTATIONS A TERME.

L'injection de *prolactine* (0,30 U./jour) du 1^{er} au 7^e jour, permet d'obtenir 2 gestations à terme (15 p. 100); la mise bas a lieu le 21^e jour, les nouveau-nés peu nombreux (4) sont morts; dans les 2 cas, il existe des nodules de résorption dans les cornes utérines. Des injections de 0,15 U./jour de prolactine donnent des résultats comparables, quelle que soit la date du début du traitement : environ 10 p. 100 de gestations à terme, la mise bas s'effectuant avec 24 heures de retard (le 21^e jour), un petit nombre de nouveau-nés (de 1 à 6) et des nodules de résorption dans environ 8 p. 100 des cas. Au total, sur les 56 mères traitées, 6 ont une gestation à terme et donnent naissance à 17 nouveau-nés (7 vivants et 10 morts); un des descendants présentait des malformations : absence de membres postérieurs.

13 souris traitées par l'auréomycine, reçoivent 0,30 U./jour de *prolactine* du 2^e au 7^e jour et 1 Unité souris de « gonadormone » le 6^e jour. Au 21^e jour il n'existe aucune trace de gestation.

Tableau XI

*Étude de la gestation chez des souris traitées par l'auréomycine
(125 mg/kg/jour du 1^{er} au 4^e jour)
et par la prolactine jusqu'au 7^e jour*

Durée du traitement (prolactine)	Date de l'étude	Souris avec bouchon vaginal	Souris avec nidations		Souris avec blastocystes libres		Souris avec nodules de résorption		Souris avec hypertrophie d'endomètre	
				p. cent		p. cent		p. cent		p. cent
0,30 U./jour 1 ^{er} au 7 ^e jour . . .	10 ^e jour.	11	1	9	2	18	2	18	3	27
	Terme.	13	2	15			0	0		
0,15 U./jour 2 ^e au 7 ^e jour . .	8 ^e jour.	12	1	8	1	8	3	25	5	41
	10 ^e jour.	13	1	7	0	0	5	38	4	30
	Terme.	15	1	6			1	6		
0,15 U./jour 3 ^e au 7 ^e jour . .	10 ^e jour.	13	2	15	0	0	3	23	6	46
	Terme.	17	2	12			1	6		
0,15 U./jour 4 ^e au 7 ^e jour . .	10 ^e jour.	9	0	0	2	22	0	0	4	44
	Terme.	11	1	9			2	18		

2^o ÉTUDE DES GESTATIONS ENTRE LE 8^e ET LE 10^e JOUR.

69 souris, traitées par l'auréomycine, reçoivent des injections de *prolactine* seule ou associée à la *gonadormone*; elles sont sacrifiées entre le 8^e et le 10^e jour de la gestation pour l'étude histologique de l'appareil génital.

Prolactine : 0,30 U./jour du 1^{er} au 7^e jour et 0,15 U./jour du 2^e au 7^e ou du 3^e au 7^e jour donnent des résultats comparables : 10 p. 100 de gestations normales, ce qui confirme les résultats de l'étude des gestations à terme; 20 p. 100 de mères avec nodules de résorption signant la nidation; 35 p. 100 des souris avec une nette hypertrophie de l'endomètre sans décidualisation. La dose de 0,15 U./jour injectée du 4^e au 7^e jour ne permet d'observer ni gestations normales ni nodules de résorption, bien que 44 p. 100 des animaux présentent une hypertrophie de l'endomètre. Enfin, dans environ 20 p. 100 des cas, nous avons retrouvé des blastocystes libres dans les cornes utérines.

11 souris reçoivent de la prolactine (0,15 U./jour) du 2^e au 7^e jour et une unité souris de « *gonadormone* » le 6^e jour; au 10^e jour il n'y a aucune gestation normale, mais les blastocystes libres dans un cas (9 p. 100) et des nodules de résorption dans 2 cas (18 p. 100); chez 4 souris (35 p. 100) l'endomètre est très hypertrophié.

L'étude des ovaires permet de noter une bonne stimulation des corps jaunes dans 50 p. 100 des cas environ. ce qui montre que le corps jaune est capable de réagir à la prolactine exogène.

3^o RÉSUMÉ.

L'injection de prolactine à des souris traitées par l'auréomycine permet d'obtenir environ 10 p. 100 de gestations à terme; toutefois la mise bas est retardée, le nombre des descendants est faible, la mortalité néonatale est importante. L'examen histologique entre le 8^e et le 10^e jour confirme ces résultats et permet de retrouver des blastocystes libres et des nodules de résorption. L'étude des ovaires montre que le corps jaune des femelles traitées par l'auréomycine est capable de réagir à la prolactine, ce qui semblerait indiquer que l'auréomycine ne lèse pas directement l'ovaire mais l'hypophyse. Cependant, cette expérimentation ne permet pas d'affirmer que l'atteinte ovarienne, après traitement par l'auréomycine, est exclusivement secondaire à un déficit hypophysaire en prolactine ou en LH; des épreuves complémentaires seraient nécessaires pour préciser l'action de ces hormones.

F. Conclusions générales

Un traitement de courte durée par la *progestérone* (1,5 mg/jour) rétablit la gestation chez 10 p. 100 des animaux. L'étude histologique met en évidence une survie prolongée des blastocystes libres (52 p. 100). Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse d'une insuffisance lutéale, bien qu'il semble que d'autres facteurs soient en cause.

Un traitement de courte durée par le *dipropionate d'œstradiol* seul, au 3^e ou au 4^e jour, ne rétablit pas la gestation.

Un traitement de courte durée par l'association *progestérone*-*œstradiol* rétablit la nidation dans 60 p. 100 des cas. La dose de 0,01 $\mu\text{g}/\text{jour}$ d'*œstradiol* se montre la plus active. Cependant, chez 15 p. 100 des mères, la nidation est retardée et seulement 14 p. 100 des animaux ont une gestation qui se poursuit jusqu'au terme, ce qui indique que le traitement hormonal est insuffisant ou incomplet.

Un traitement de longue durée par l'association *progestérone* (1,5 mg/jour), *œstradiol* (0,01 $\mu\text{g}/\text{jour}$), permet d'obtenir 90 p. 100 de gestations à terme. La mise bas (20 p. 100 des mères) est très difficile et le plus souvent retardée. La mortalité maternelle est de l'ordre de 10 p. 100, la survie des descendants est exceptionnelle. Il semble que le traitement hormonal soit incompatible avec une mise bas normale, ce qui doit sans doute être mis sur le compte de l'*œstradiol*.

Un traitement de courte durée par la *prolactine* rétablit 10 p. 100 de gestations à terme; la survie des blastocystes est augmentée, la décidualisation de l'endomètre plus fréquente. Mais le nombre des descendants est très faible, la mortalité néo-natale importante. L'étude des ovaires met en évidence une bonne stimulation des corps jaunes dans 50 p. 100 des cas. Cette expérience est cependant insuffisante pour conclure à une action de l'*auréomycine* sur les sécrétions hypophysaires.

DISCUSSION

Les *tétracyclines*, injectées après l'implantation, provoquent chez la souris, 10 à 50 p. 100 de résorptions fœtales. STEINER, BADFORD et GRAIG (26) observent 75 p. 100 d'avortements après 5 injections intrapéritonéales de *tétracycline* à partir du 14^e jour chez la ratte. SAVINI, MOULIN et HERROU (24) obtiennent des résultats comparables aux nôtres, chez la lapine et la chienne, après des injections intramusculaires d'*oxytétracycline* après la nidation.

L'*auréomycine* interrompt la gestation lorsqu'elle est injectée avant l'implantation pendant au moins 4 jours (125 mg/kg/jour). L'étude histologique montre que l'interruption intervient le plus souvent au moment de la nidation qui ne s'effectue pas. Ce défaut de nidation pourrait être secondaire à une action sur la fécondation proprement dite, sur le transfert tubaire de l'œuf, sur le blastocyste, sur l'endomètre, sur l'ovaire ou sur l'hypophyse.

1. *Fécondation*. — Chez la souris, le temps de survie des spermatozoïdes dans le tractus génital femelle est environ de 6 heures et la durée de fécondabilité de l'ovule varie entre 8 et 12 heures [BLANDAU (3)]. Le traitement par l'*auréomycine* est commencé entre 3 et 12 heures après le coït; il est donc peu vraisemblable que l'antibiotique puisse agir au moment de la fécondation. D'ailleurs des injections commencées le 2^e jour interrompent de la même manière la gestation.

2. *Transport tubaire de l'œuf*. — La fécondation a lieu entre l'ampoule tubaire et l'isthme [PINCUS (20)]; l'œuf progresse ensuite lentement et met

environ 1,45 jour pour atteindre l'utérus [BEATTY (2)]. Les hormones ovariennes exercent une grande influence sur le transport tubaire des œufs [BLANDAU (3)]; en particulier la progestérone permet le transit tubaire en modifiant les contractions musculaires de l'isthme [WINTENBERGER-TORRES (30)]. La castration et certains antioestrogènes, entraînent une diminution des sécrétions tubaires. Dans notre expérimentation, nous retrouvons des blastocystes dans les trompes jusqu'au 6^e jour lorsque les injections débutent le 1^{er} jour; l'antibiotique modifie donc le transfert tubaire. Nous savons qu'un déficit en progestérone retarde le transfert de l'œuf dans l'utérus; nos résultats sont en faveur d'une insuffisance lutéale : aspect involué des corps jaunes, rétablissement de la gestation par injection de progestérone. L'antibiotique pourrait avoir une action sur des sécrétions tubaires comme dans le cas de la castration; nos résultats se rapprochent en effet des observations effectuées après castration [HUMPHREY (14)]. Il est probable que ce mécanisme intervient dans l'interruption de la gestation, mais il n'est pas prépondérant; en effet, un certain nombre de blastocystes passent dans l'utérus et surtout, des injections commencées le 2^e ou 3^e jour (alors que les blastocystes sont déjà dans l'utérus) aboutissent à des interruptions très comparables.

3. *Développement de l'œuf libre.* — L'environnement utérin ne semble pas indispensable à la croissance de l'œuf libre : des œufs de souris transplantés dans la chambre antérieure de l'œil se segmentent normalement bien que leur développement s'arrête [RUNNER (23)]; de même la transplantation intrasplénique d'œufs de souris s'accompagne d'une croissance du trophoblaste [KIRBY (17)]. Pour que l'implantation s'effectue, il faut que le transfert ait lieu dans un utérus dont l'état de développement est séparé au plus d'un jour par rapport à l'âge de l'œuf [BOVING (7)]; des œufs de souris, que l'on a forcés à demeurer dans les trompes pendant plus de 3 jours, sont d'apparence normale mais ne s'implantent pas [KIRBY (17)]. Enfin, les hormones ovariennes agissent pour assurer un espacement régulier des œufs [BOVING (7)] et au moment de l'implantation la participation de l'œuf est active. Avant l'implantation, le développement des blastocystes paraît indépendant de l'endomètre mais, seule la nidation permet la poursuite de ce développement. Ces données peuvent expliquer certaines interruptions de la gestation par l'auréomycine : nous avons en effet observé un retard du transfert de certains blastocystes, qui ne pourraient donc s'implanter de par le manque de synchronisme utérus-blastocyste et à cause du stockage éventuel d'un facteur antagoniste tubaire au niveau de l'œuf. Le fait de retrouver des blastocystes normalement développés dans l'utérus n'est pas aberrant puisque l'on sait qu'aucune condition particulière de l'endomètre n'est nécessaire au développement des blastocystes avant l'implantation. Enfin, de nombreux blastocystes n'ont pas subi l'espacement régulier qui existe chez la souris normale, ce qui est en faveur d'un trouble des sécrétions ovariennes, confirmé par les résultats obtenus après injection de l'association progestérone-œstradiol. Ces données ne sont cependant pas suffisantes pour expliquer toutes les interruptions; la meilleure preuve en est qu'un traitement commencé le 2^e ou 3^e jour

interrompt toute gestation s'il est maintenu assez longtemps. Il n'est pas impossible que le blastocyste soit endommagé : des œufs de lapine cultivés *in vitro* avec des antibiotiques (pénicilline, chloromycétine) ne se développent pas lorsqu'on les transfère sur des lapines [HAFEZ (13)]; seuls des transferts d'œufs, de souris traitées, dans l'utérus de souris en pseudo-gestation expérimentale à un même stade d'évolution, pourraient répondre à la question d'une atteinte directe éventuelle du blastocyste par l'auréomycine.

4. *Nidation.* — Elle est sous la dépendance d'un équilibre hormonal précis. Après ovariectomie, chez la Ratte, la progestérone maintient les œufs en survie et on peut provoquer l'implantation soit en augmentant la dose de progestérone soit en injectant une faible dose d'œstrogène [COCHRANE et MEYER (8); MAYER (18, 19); PSYCHOYOS et ALLOITEAU (22)]. Pour qu'il y ait nidation, il faut que l'utérus soit réceptif au blastocyste : dans un premier temps (progestion) l'utérus est préparé par la progestérone qui est sécrétée, chez la Ratte à partir de l'après-midi du 2^e jour suivant l'accouplement. La durée de vie des corps jaune est déterminée par l'action lutéotrope de l'hypophyse et l'action lutéolytique de l'utérus [DU MESNIL DU BUISSON (10)], [ALLOITEAU, PSYCHOYOS et ACKER (1)]. Le facteur lutéotrope hypophysaire est la prolactine chez la Ratte et la Brebis [THIBAUT et MAULEON (27)]. La progestérone fait apparaître des modifications importantes au niveau de l'endomètre : transformation des cellules conjonctives en cellules déciduales. Pour que la nidation s'effectue il est nécessaire qu'intervienne une sécrétion d'œstrogènes [SHELESNYAK (25); MAYER (18); PSYCHOYOS (21)]. L'œstrogène semble intervenir vers la fin du 4^e jour chez la Ratte [COCHRANE (8)]. Ces résultats ont été confirmés récemment chez la souris par HUMPHREY (14).

En résumé, chez la Ratte, peu de temps après l'ovulation, la sécrétion d'une hormone lutéotrope par l'hypophyse entraîne l'apparition de corps jaunes qui sécrètent la progestérone très tôt. Une décharge de gonadotrophines hypophysaires permet la sécrétion ovarienne d'œstrogènes vers la fin du 4^e jour. L'utérus est alors réceptif au blastocyste pour une courte période pendant le 5^e jour. La nidation peut s'effectuer. Il semble que ce schéma soit applicable, dans une certaine mesure, à la Souris.

Nos résultats peuvent être assez bien interprétés dans le cadre des connaissances actuelles. Après traitement par l'auréomycine, l'implantation ne se produit pas; nous retrouvons des blastocystes libres dans l'utérus, les corps jaunes sont plus ou moins involués. Une insuffisance lutéale peut parfaitement expliquer ces phénomènes : la phase progestative n'étant pas réalisée, l'état de réceptivité, postérieur à l'action des œstrogènes, ne peut plus se produire et les blastocystes ne s'implantent pas. Cependant, si des injections de progestérone seule permettent une survie des blastocystes libres et une hypertrophie de l'endomètre, le pourcentage de nidations reste faible; nous réalisons bien dans ce cas un état progestatif, mais la gestation apparaît rarement : ceci peut être dû soit à un déficit en œstrogènes, soit à un manque d'agressivité de l'œuf vis-à-vis de l'endomètre. L'association progestérone-œstradiol rétablit la gestation et la maintient jusqu'au terme quand le traitement est de longue

durée, ce qui est en faveur des mécanismes envisagés. Un traitement par la prolactine réalise dans 50 p. 100 des cas une bonne stimulation des corps jaunes et rétablit un faible pourcentage de gestations. Ces résultats indiqueraient que l'action inhibitrice de l'auréomycine pourrait porter, au moins en partie, sur le complexe hypothalamo-hypophysaire, en particulier vis-à-vis du facteur lutéotrope; toutefois, ils sont encore insuffisants pour permettre de conclure définitivement sur l'atteinte directe ou indirecte de l'ovaire.

CONCLUSIONS

1. L'auréomycine, à la dose de 125 mg/kg/jour, injectée par voie sous-cutanée à la souris, interrompt complètement la gestation lorsque le traitement est maintenu pendant au moins 4 jours avant la nidation. Quand le traitement débute après l'implantation, les tétracyclines provoquent entre 10 et 50 p. 100 d'avortements.

2. L'interruption de la gestation est due à un trouble de la nidation : les blastocystes ne sont pas détruits, mais leur transport tubaire est retardé jusqu'au 5^e jour dans un nombre de cas important. L'endomètre se décidualise assez rarement; il est rapidement évacué par formation de lacunes ou de nodules de résorption. Les corps jaunes sont peu nombreux, petits et involués.

3. Un traitement de courte durée par la *progestérone* (1,5 mg/jour) rétablit la gestation chez 10 p. 100 des souris traitées par l'auréomycine; la survie des blastocystes est augmentée; l'utérus est fréquemment dans une phase progestative.

4. Un traitement de courte durée par l'association *progestérone* (1,5 mg/jour)-œstradiol (0,01 µg à 1 µg/jour) permet la nidation, mais les souris avortent ensuite par formation de nodules de résorption.

5. Un traitement de longue durée associant la *progestérone* (1,5 mg/jour) et l'*œstradiol* (0,01 µg/jour) prolongé jusqu'au 15^e jour ou plus, permet la nidation et maintient la gestation jusqu'au terme. La mise bas est retardée ou impossible, la mortalité néo-natale très importante.

6. Un traitement de courte durée par la *prolactine* (0,15 ou 0,30 U./jour) rétablit la gestation dans 10 p. 100 des cas et stimule les corps jaunes dans 50 p. 100 des cas.

7. Les mécanismes d'action de l'auréomycine sont discutés en fonction des données classiques sur le déroulement normal de la gestation.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLOITEAU J. J., PSYCHOYOS A., ACKER G., *C. R. Acad. Sci.*, 1963, **256**, 4284.
2. BEATTY R. A., Parthenogenesis and polyploidy in Mammalian development, *Cambridge Un. Press, Londres et New York*, 1957.

3. BLANDAU R. J., Sex and Internal Secretions, *Ed. W. C. Young*, 1961.
4. BOUCHER D., *Thèse Doctorat Médecine*, Clermont-Ferrand, 1967, 160 p.
5. BOUCHER D., *C. R. Soc. Biol.*, 1968, **162**, 1150.
6. BOUCHER D., *Thèse Doctorat ès Sciences*, Clermont-Ferrand, 1969, 180 p.
7. BOVING B. G., Mechanisms concerned with conception, *Ed. C. G. Hartmann*, New York, 1963.
8. COCHRANE R. L., MEYER R. K., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1957, **96**, 155.
9. COHLAN S. Q., BEVELANDER G., TIAMSIC T., *Am. J. Dis. Child.*, 1963, **105**, 453.
10. DU MESNIL DU BUISSON F., La physiologie de la Reproduction chez les Mammifères, *Ed. C.N.R.S., Paris*, 1968.
11. FILIPPI B., Advances in Teratology, *Ed. D.H.M. Woollam*, 1967.
12. FILIPPI B., MELA V., *Min. Chir.*, 1957, **12**, 1106.
13. HAFEZ E.S.E., *Fert. Steril.*, 1962, **13**, 583.
14. HUMPHREY K. W., *Steroids*, 1967, **10**, 591.
15. HURLEY L. S., TUCHMANN-DUPLESSIS M., *C. R. Acad. Sci.*, 1963, **257**, 302.
16. JACOB M., *Thèse de Pharmacie*, Montpellier, 1965.
17. KIRBY D. R. S., *J. Anat. Lond.*, 1963, **97**, 119.
18. MAYER G., Les fonctions de Nidation utérine et leurs troubles, *Ed. Masson et Cie, Paris*, 1960.
19. MAYER G., Agents affecting fertility, *Ed. J. A. Churchill, London*, 1965.
20. PINCUS G., Le contrôle de la fécondité, (traduction MAROIS M.) *Ed. Masson et Cie, Paris*, 1967.
21. PSYCHOYOS A., *Arch. Anat. Microsc. Morph. Exp.*, 1965, **54**, 86.
22. PSYCHOYOS A., ALLOITEAU J. J., *C. R. Soc. Biol.*, 1962, **156**, 46.
23. RUNNER M. N., *Anat. Rec.*, 1947, **98**, 1.
24. SAVINI E. C., MOULIN M. A., HERROU M. F. J., *Thérapie*, 1968, **23**, 1247.
25. SHELESNYAK M. C., Technics in Endocrine Research, *Ed. Academic Press, New York*, 1964.
26. STEINER G., BADFORD W., GRAIG J. M., *Lab. Invest.*, 1965, **14**, 1456.
27. THIBAUT C., MAULEON P., *V^e Congrès Int. Ripr. An. Fec. Art.*, 1964, **7**, 427.
28. WHALLEY P. J., ADAMS R. H., COMBES B., *J. Am. Med. Ass.*, 1964, **189**, 357.
29. WILSON F., *Brit. Med. J.*, 1962, **2**, 255.
30. WINTENBERGER-TORRES S., *Ann. Biol. anim. Bioch. Biophys.*, 1961, **1**, 121.

